

Rola inhibitorów acetylocholinesterazy w leczeniu zespołów otępiennych

The role of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of dementive syndromes

Ewa Papuć

Chair and Department of Neurology of Medical University of Lublin

Streszczenie

Postępujący lub rzadziej utrwalony deficyt funkcji poznawczych jest podstawowym objawem klinicznym otępień. Charakteryzuje się on upośledzeniem zwłaszcza pamięci, ale także innych funkcji poznawczych, takich jak zdolności językowe, apraksją, agnozą oraz zaburzeniami orientacji przestrzennej. Postęp wiedzy w ostatnich latach umożliwił sformułowanie nowych zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych dotyczących leczenia choroby Alzheimera i innych zespołów demencyjnych. Mimo istnienia wielu kierunków badań w leczeniu otępień, w praktyce klinicznej zastosowanie mają 3 inhibitory AchE oraz antagonist receptorów NMDA-memantyna. Stosowanie tych leków nadal budzi kontrowersje i rodzi wiele pytań dotyczących właściwego momentu, w którym należy rozpocząć leczenie, skuteczności tych preparatów jak też możliwości zwiększenia ich efektywności. Nie ma obecnie jednoznacznych danych potwierdzających zasadność zastosowania tych preparatów w łagodnych zaburzeniach poznawczych (MCI, mild cognitive impairment), a wyniki badań dotyczących prewencyjnej roli inhibitorów acetylocholinesterazy w MCI są niejednoznaczne. Obecnie w celu poprawy efektywności leczenia musimy wziąć pod uwagę istnienie nowszych, bezpieczniejszych postaci leków oraz terapię łączoną. W poniższym artykule zaprezentowano najważniejsze informacje dotyczące inhibitorów acetylocholinesterazy i ich zastosowania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: inhibitory acetylocholiny esterazy, zespół otępienny

Abstract

Progressive or persistent deficit of cognitive functions is the core clinical symptom of dementia. It is characterized by deterioration of memory mainly, but also other cognitive functions such as language skills, the presence of apraxia, agnosia and impaired spatial orientation. Advances in research in the last years contributed to creating new diagnostic and therapeutic guidelines in Alzheimer disease and other dementive syndromes. Despite the presence of extensive research on basic treatment in Alzheimer disease, from practical point of view 3 acetylcholinesterase inhibitors are important and NMDA-receptor antagonist-memantine. The use of these drugs is still controversial and raises many questions such as: when to start treatment, how effective the drugs are and how can we increase its effectiveness. We do not have univocal data confirming the use of drugs in mild cognitive impairment, and studies on the preventive action of ACE inhibitors are not very clear. In order to increase drug efficacy we need to consider new forms of drugs and combined treatment. The article presents the most important data on acetylcholinesterase inhibitors and their use in clinical practice.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors, dementive syndrome

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia [1], a jednocześnie przewlekłą degeneracyjną chorobą mózgu, którą charakteryzuje postępujące upośledzenie czynności układu cholinergicznego [2] oraz nadmierna aktywność układu glutaminergicznego [3], będące przyczyną pogorszenia funkcji poznawczych. Aktualnie obowiązujące koncepcje patogenetyczne rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera to teoria cholinergiczna [4] oraz koncepcja neurotoksyczności związanej z nadmierną stymulacją glutaminergiczną, jako niespecyficznego mechanizmu prowadzącego do śmierci neuronów, a w konsekwencji do neurodegeneracji i otępienia [3]. Obie teorie znajdują swoje odzwierciedlenie w terapii osób z chorobą Alzheimera, u których stosuje się leki o działaniu cholinomimetycz-

nym, a także preparat o działaniu antagonistycznym wobec receptora NMDA-memantynę. Inhibitory acetylocholinesterazy (AchE), które działają poprzez hamowanie rozkładu acetylocholiny w synapsach to podstawowe leki stosowane w leczeniu łagodnych lub umiarkowanie ciężkich postaci AD. Inhibitory AchE można generalnie sklasyfikować jako odwracalne (takryna, donepezyl, galantamina), pseudonieodwracalne (eptastigmina, physostygmina i riwastygmina) i nieodwracalne (metrifonate). Pierwszy szczegółowo przebadany lek z tej grupy - takryna (*lek niedostępny w Polsce*), powodował wiele działań niepożądanych (w tym hepatotoksyczność) oraz wykazywał stosunkowo niską biodostępność po podaniu doustnym. Dostępne obecnie leki, takie jak rywastygmina, galantamina czy donepezyl, uważa się za skuteczniejsze i bez-

piecześniejsze. Są one zarejestrowane w leczeniu AD od 1997 roku. Ponadto przedmiotem aktualnych badań są substancje blokujące postsynaptyczne receptory glutaminergiczne takie jak NMDA i AMPA. W praktyce klinicznej, z tej grupy leków rejestrację posiada memantyna. Badaniom klinicznym jest również poddawany inhibitor agregacji białka tau – chlorek metylotioniny, a także inne substancje blokujące aktywność cholinesteraz oraz zmniejszające stres oksydacyjny, takie jak lipokryna i hemokina.

W ostatnich latach odnotowywano wiele kontrowersji i polemik dotyczących zastosowania inhibitorów AchE. Dyskusje dotyczyły nie tyle efektywności tych leków, ale stopnia uzyskiwanej poprawy, trwałości efektu, rodzaju otępienia w którym należy je stosować. Wiadomo, że w otępieniu o nasileniu lekkim i umiarkowanym odnotowuje się poprawę o 1-2 punkty w skali MMSE, dla wszystkich trzech inhibitorów [5]. Poprawę obserwuje się także w otępieniu o nasileniu znacznym, jednak nie jest ona tak wyraźna jak we wczesnych stadiach choroby. W badaniach nie stwierdza się większych różnic w efektywności inhibitorów AchE; średnio u 30% chorych obserwuje się szybką, ale okresową poprawę w zakresie funkcji poznawczych (do 2 lat), u 30% następuje klinicznie widoczne spowolnienie deterioracji, a u 40% obserwuje się brak reakcji na stosowany lek. Nieznane są powody, dla których odpowiedź na inhibitory AchE jest zmienna i nieprzewidywalna u poszczególnych chorych; może to jednak wskazywać na heterogenność rozpoznania oraz udział innych niż cholinergiczny i glutaminergiczny układów neuroprzekaznikowych w patogenezie AD [6,7]. Na obecnym etapie wiedzy nie można zaproponować leczenia przyczynowego, zmierzającego do usunięcia przyczyn otępienia lub też do przerwania procesu patogenetycznego, który leży u podłoża. Postępy neurochemii pozwoliły jednak na podjęcie leczenia na poziomie regulacji zaburzeń w zakresie neurotransmiterów, co prowadzi do złagodzenia objawów choroby, przynajmniej w grupie chorych z otępieniami pierwotnie zwyrodnieniowymi, jak również naczyniopochodnymi. Na poziomie objawów klinicznych, od leczenia możemy obecnie oczekiwać nie tylko poprawy w zakresie funkcji poznawczych, ale także korzystnego wpływu na towarzyszące zaburzenia zachowania i inne objawy psychiatryczne, poprawy codziennego funkcjonowania chorych, poprawy jakości życia tak chorych jak i ich opiekunów. Uważa się, że długotrwałe podawanie tych leków może opóźniać stopniowe pogarszanie się funkcji poznawczych, nawet jeśli nie przyniosło efektów w aspekcie krótkofalowym. U około 20% chorych można uzyskać zatrzymanie postępów choroby na okres około 2 lat, co sugeruje że działanie tych leków nie jest wyłącznie objawowe, ale może również modyfikować proces neurodegeneracyjny, zwłaszcza poprzez modyfikację syntezy beta-amyloidu i odkładanie się złogów tego białka [8].

Na świecie dostępne są obecnie następujące inhibitory AchE: donepezyl, rywastygmina oraz galantamina. Ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, zwłaszcza przy wysokich dawkach leków, objawy te są związane z ośrodkowym przekazywaniem cholinergicznym (bezsennność, stany pobudzenia, splątanie) oraz obwodowym (nudności, wymioty, jądłowstręt, biegunki, bradykardia, osłabienie, drżenie mięśni, zawroty i bóle głowy). Objawy te są zwykle przemijające. Ostrożność w stosowaniu tych leków należy zachować u osób z zaburzeniami przewodnictwa mięśnia sercowego, bradykardią, astmą oskrzelową oraz chorobą wrzodową. Istnieją dowody z ponad 30 kontrolowanych badań klinicznych, potwierdzające skuteczność inhibitorów AchE w różnych stadiach AD [9]. Niemniej jednak, w przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych nie wykazano wpływu tych leków na opóźnienie początku wystąpienia otępienia w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) [9].

Donepezyl jest odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, w wyniku jego działania dochodzi do wzrostu stężenia acetylocholin w synapsach OUN. Okres półtrwania leku wynosi 70-80 godzin, w 96% wiąże się z białkami osocza, wywiera on silne działanie ośrodkowe, a znacznie słabsze obwodowe. Donepezyl ma zastosowanie w leczeniu łagodnego i umiarkowanego otępienia w przebiegu AD, a w niektórych krajach posiada również rejestrację w leczeniu zaawansowanych postaci AD [10]. Dostępny jest w formie tabletek 5 i 10 mg. Dobowa dawka terapeutyczna to 5-10 mg.

Galantamina jest szybko odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, o okresie półtrwania wynoszącym 6 godzin. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami (<20%). Jest dostępna w postaci tabletek 4 mg, 8 mg i 12mg. Ma zastosowanie w otępieniu o nasileniu lekkim i średnio zaawansowanym.

Rywastygmina, lek hamujący czynność acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy, jest zarejestrowana do leczenia łagodnych i umiarkowanego ciężkich postaci AD, jak również do leczenia łagodnych i umiarkowanego ciężkich postaci otępienia w przebiegu choroby Parkinsona. Jest ona dostępna w postaci kapsułek i systemu transdermalnego. Cząsteczka rywastygminy ma właściwości zarówno lipofilne jak i hydrofilne, co stanowi o jej przydatności do podawania przezskórnego. Rywastygmina w postaci transdermalnej jest równie skuteczna jak postać kapsułkowa, przy znacznie mniejszym ryzyku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak nudności czy wymioty (redukcja objawów ubocznych o 2/3) [11]. Ten system podaży leku jest dobrze tolerowany przez pacjentów, zapewnia równomierną i ciągłą podaż leku, co redukuje wahania jego osoczkowego stężenia i zmniejsza ryzyko wystąpienia cholinergicznym działań niepożądanych pochodzenia ośrodkowego. Co więcej, podaż leku jeden raz dziennie zapewnia łatwy schemat stosowania, jest

bardziej przyjazna zarówno dla pacjenta jak i opiekuna i wiąże się z niewielkim ryzykiem podrażnienia skóry.

Obecność nasilonych działań niepożądanych, podczas leczenia inhibitorami AchE w kapsułkach czy tabletkach sprawia, że czasami istnieje konieczność zmiany inhibitorów AchE w tabletkach czy kapsułkach na system transdermalny. Istnieją dwa sposoby zmiany jednego inhibitora AchE na inny. W chwili obecnej uważa się, że większa część chorych może być przestawiona z dnia na dzień na inny inhibitor (także w postaci transdermalnej), bez okresu powolnego wycofywania się z poprzedniego leku, jeśli wymaga tego sytuacja pacjenta [12]. Niektórzy pacjenci mogą jednak odnieść korzyści z „odroczonego” przejścia z jednego inhibitora AchE na inny, z zastosowaniem 7-dniowego okresu przerwy (zwłaszcza osoby o małej masie ciała oraz z epizodami bradykardii w wywiadzie); sposób ten pozwala bowiem na redukcję ilości działań niepożądanych [12]. Jednocześnie istnieją jednak dowody, że zapewnienie takiej krótkotrwałej przerwy w leczeniu jest związane z ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych [13]. Cholinergiczne objawy niepożądane dla inhibitorów AchE w kapsułkach są wynikiem nagłego zwiększenia stymulacji receptorów acetylocholinowych w mózgu [14]. Objawy te są zależne od dawki i związanego z tym stopnia blokowania enzymu-cholinoesterazy [15]. Jeśli chodzi o rywastygminę, to w przeciwieństwie do kapsułek, częstość występowania działań niepożądanych dla systemu transdermalnego nie różni się znacznie od placebo [16]. Wyniki badań klinicznych wskazują, iż pacjenci leczeni za pomocą systemu transdermalnego mają znacznie mniejszą ilość objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy pacjentów leczonych za pomocą rywastygminy w kapsułkach [16,17]. W badaniu IDEAL (badanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję rywastygminy transdermalnej i doustnej) wykazano na przykład, że 75% mniej pacjentów leczonych rywastygminą w formie transdermalnej przerwało terapię z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych w porównaniu do grupy leczonej kapsułkami rywastygminy [18]. Warto pamiętać, że zmniejszenie ilości działań niepożądanych poprawia compliance u osób z AD [17,19], co wydaje się być istotne, jako że zapewnienie ciągłości leczenia zmniejsza ryzyko gwałtownego pogorszenia w sferze poznawczej. Należy też zaznaczyć, że systemy transdermalne są coraz częściej stosowaną opcją terapeutyczną w różnych schorzeniach neurologicznych. Zapewniają one ciągłą podaż leku, która umożliwia utrzymanie stałych jego stężeń w osoczu, lepszą tolerancję i biodostępność leku, są łatwe w użyciu, mają prosty sposób aplikacji, dobrą przyczepność do skóry i stosunkowo rzadko powodują miejscowe podrażnienia skóry. Większa biodostępność leku jest wynikiem jego bezpośredniego przechodzenia przez skórę do krwioobiegu, w związku z tym lek nie podlega metaboli-

zmowi pierwszego przejścia przez wątrobę, gdzie znaczna część leku wchłoniętego w przewodzie pokarmowym podlega biotransformacji lub jest wydalana przez wątrobę. Pierwszy system transdermalny zastosowano na świecie do leczenia choroby lokomocyjnej w latach 70-tych, obecnie na rynku polskim poza rywastygminą dostępne są między innymi rotigotylna mająca zastosowanie w chorobie Parkinsona czy też fentanyl stosowany w leczeniu bólu.

W celu zwiększenia efektywności działania inhibitorów AchE, szczególnie w grupie chorych nie reagujących na lek, zaleca się terapię dodaną z antagonistą receptora NMDA. Wieloletnie doświadczenia wskazują na dobrą skuteczność i tolerancję terapii łączącej inhibitory AchE i memantynę, która oparta jest na synergistycznym działaniu leków o różnych mechanizmach działania. Leczenie skojarzone zostało poddane weryfikacji w randomizowanym badaniu, w którym wykazano, że połączenie donepezylu z memantyną jest skuteczniejsze od samego donepezylu w zakresie funkcjonowania poznawczego, a także czynności życia codziennego oraz nasilenia objawów psychotycznych, przy jednoczesnej dobrej tolerancji obu leków [20]. Warto zaznaczyć, że dodanie memantyny do inhibitora AchE zwiększa efektywność leczenia, ale nie zwiększa ilości działań niepożądanych ze strony przyjmowanych leków [21].

Piśmiennictwo

1. Fratiglioni L., Grut M., Forsell Y., Viitanen M., Grafström M., Holmén K., Ericsson K., Bäckman L., Ahlbom A., Winblad B. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex and education. *Neurology* 1991; 41: 1886-1892.
2. Davies K.L., Maloney A.J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1976; 2: 1403-1409.
3. Shapiro M. Plasticity, hippocampal place cells and cognitive maps. *Arch. Neurol.*, 2001; 58: 874-881.
4. Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999; 66: 137-147.
5. Aguglia E., Onor M.L., Saina M., Maso E. An open label comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real world setting. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004; 11: 1747-1752.
6. Pakrasi S., Mukaetowa-Ladinska E.B., McKeith I.G., O'Brien J.T. Clinical predictors of response to Acetyl Cholinesterase Inhibitors: experience from routine clinical use in Newcastle. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003; 18 879-886.
7. Lemstra A., Eikelenboom P., van Gool W.A. The cholinergic deficiency, syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology*, 2003; 49: 55-60.
8. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*, 2003; 28: 515-522.
9. Gauthier S., Ballard C. Symptomatic treatment for dementia. In: Gauthier S, Ballard C. *Management of dementia*. 2nd Ed. New York, Lundbeck Institute; 2009, p. 73-86.
10. Winblad B., Kilander L., Erikson S., Minthon L., Bäckman S., Wetterholm A.L., Jansson-Blixt C., Haglund A. Severe Alzheimer's disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind parallel-group, placebo controlled study. *Lancet*, 2006; 367: 1057-1065.

11. Wentrup A., Oertel W.H., Dodel R. Once-daily transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2009; 6(2): 245-254.
12. Sadowsky C.H., Dengiz A., Olin J.T., Koumaras B., Meng X., Brannan S. US38 study group. Switching from donepezil tablets to rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, 2009; 24(3): 267-275.
13. Cummings J.L. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003; 11: 131-145.
14. Lefèvre G., Sedek G., Jhee S.S., Leibowitz M.T., Huang H.L., Enz A., Maton S., Ereshefsky L., Pommier F., Schmidli H., Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008; 83(1): 106-114.
15. Imbimbo B.P. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 2001; 15: 375-390.
16. Winblad B., Grossberg G., Frölich L., Farlow M., Zechner S., Nagel J., Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*, 2007; 69(4 Suppl 1): S14-22.
17. Cummings J., Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev. Neurother.*, 2007; 7: 1457-1463.
18. Winblad B., Kawata A.K., Beusterien K.M., Thomas S.K., Wimo A., Lane R., Fillit H., Blesa R. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2007; 22: 485-491.
19. Cummings J., Lefevre G., Small G., Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology*, 2007; 69: S10-S13.
20. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 317-324.
21. Raina P., Santaguida P., Ismail A., Patterson C., Cowan D., Levine M., Booker L., Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann. Int. Med.*, 2008; 5: 379-397.

Correspondence address

Ewa Papuć
 Klinika Neurologii SPSK 4 w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin
 Tel. (081)-7244-720, Fax: (081) 7244-540
 e-mail: ewapap@yahoo.pl