

## **Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni z zdravili, ki ne delujejo na acetilholinski sistem**

### **Non-cholinergic drugs in the treatment of Alzheimer's disease**

**Miro Denišlič<sup>3</sup>**

#### **Izvleček**

Heterogenost Alzheimerjeve bolezni, nepopolno poznavanje patofizioloških procesov in želja, da bi preprečili in upočasnili bolezen, predstavljajo za zdravnika velik izziv. Odkritje vpliva acetilholina na spomin in spoznavne sposobnosti je vodilo k razvoju različnih učinkovin, predvsem zaviralcev acetilholinesteraze. Spoznanje, da na razvoj bolezni ne vpliva samo pomanjkanje enega prenašalca v osrednjem živčevju, zahteva tudi uporabo učinkovin z drugačnim delovanjem.

V prispevku smo opisali učinek zdravljenja z estrogeni, ki vplivajo na rast in preživetje holineričnih nevronov ter na kopičenje amiloida. Nesteroidni antirevmatiki, ki delujejo protivnetno, pomembno vplivajo na razvoj bolezni in lahko izboljšajo spomin in spoznavne sposobnosti. Antioksidanti preprečijo toksični učinek prostih radikalov in tako vplivajo na preživetje nevronov. Razvoj demence lahko upočasnijo tudi antagonisti nevtrofične in nootropične učinkovine N-metil-D-aspartata. Veliko si obetamo tudi od uporabe sestavin, ki delujejo na nastanek amiloida beta.

Zdravljenje bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo zahteva uporabo različnih učinkovin, ki naj bi preprečile okvare, prizadetost in oviranost.

#### **Abstract**

The heterogeneity of Alzheimer's disease and the still incomplete state of pathophysiological knowledge are serious challenges to the development of pharmacological therapies for dementia

---

<sup>3</sup> prof. dr. Miro Denišlič, dr. med., specialist nevrolog in nevrofiziolog, Nevrološka ordinacija in nevrofiziološki laboratorij, Peričeva 7, 1000 Ljubljana

disorder. A major challenge for clinicians is how to delay or prevent progression of the disease.

We have discussed the efficacy of estrogen replacement therapy by promotion of the growth and survival of cholinergic neurons as well as by decrease of amyloid deposition. Furthermore - considering that an inflammation is a part of the pathological pathway leading to Alzheimer's disease - the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs may play an important role in the improvement of memory and cognition. The free radicals are proposed to accelerate neuronal degeneration – antioxidants may block these toxic events. Also, N-methyl-D-aspartate antagonists, neurotrophic agents and nootropics can help to delay the illness. Finally, the drugs affecting the processing of beta-amyloid open new perspectives for the treatment.

## UVOD

Epidemiološke raziskave kažejo, da se število bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (AB) po 65. letu vsakih 5 let podvoji (1-3). Razširjenost bolezni eksponentno narašča, tako da po 80. letu starosti zbolijo že več kot 30 % oseb. Stroški zdravljenja bolnikov z AB so takoj za stroški zdravljenja bolnikov z rakavimi in srčnimi boleznimi.

Heterogenost kliničnih simptomov in znakov (4), pomanjkanje različnih prenašalcev v osrednjem živčevju (5), spremenljivost nevropatoloških sprememb (6) in genetska spremenljivost (7) omogočajo različne pristope k zdravljenju AB. Na razvoj bolezni torej vplivajo genetski in biokemični dejavniki, pomembni pa so tudi drugi, ki jih označujemo kot dejavnike tveganja za nastanek nevropatoloških sprememb v osrednjem živčevju in jih vedno spremlja pomanjkanje različnih prenašalcev (8).

Z zdravljenjem želimo preprečiti oziroma odložiti nastanek AB, izboljšati zmanjšane spoznavne sposobnosti, upočasniti potek bolezni in podaljšati čas, ko so bolniki samostojni. V zadnjih letih so opravili obsežne raziskave, v katerih so preučevali predvsem delovanje inhibitorjev acetilholinesteraze, glede na heterogenost AB pa je nujno nadaljevati tudi z raziskavami učinka drugih snovi.

## ESTROGENI

Zdravljenje z **estrogeni** statistično pomembno (za 30 %) zmanjša ogroženost z AB pri ženskah v menopavzi, odloži pa tudi začetek bolezni. Učinkovitost je povezana s trajanjem prejemanja estrogena; ogroženost

žensk, ki so ga prejemale dalj časa, je pomembno manjša. Estrogen ne prepreči nastanka AB, temveč pospeši rast in preživetje holinergičnih nevronov, zmanjša kopičenje amiloida in poveča krvni pretok v osrednjem živčevju (9). Učinek zdravljenja s takrinom je bil pomembno večji pri ženskah z blago do zmerno AB, ki so istočasno prejemale tudi estrogene (10). Najnovejša raziskava je pri ženskah, ki so v menopavzi prejemale estrogene, prav tako potrdila manjšo ogroženost z AB (11).

## **PROTIVNETNE UČINKOVINE**

Ogroženost z AB zmanjšajo tudi **nesteroidni antirevmatiki** (ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproksen, diklofenak, piroksikam) (12). Učinek naj bi temeljil na protivnetnem delovanju, kajti razvoj AB naj bi bil vsaj delno pogojen tudi z vnetnim procesom. Zrele nevritične lehe vsebujejo amiloidni protein beta in kažejo tudi sliko vnetne reakcije s kopičenjem aktiviranih astrocitov, mikroglije, citokinov in zaviralcev proteaze. Dražljaj za vnetno reakcijo v okolici lehe naj bi bila toksičnost vlaknatega amiloidnega proteina beta (13). Prejemanje nesteroidnih antirevmatikov dve leti in več pomembno zmanjša obolevnost za AB (14). Tudi najnovejša raziskava je dokazala zaviralni vpliv navedenih učinkovin na razvoj AB. Povzročile naj bi zmanjšano aktivnost mikroglije, manj pomemben pa je vpliv na nastanek nevritičnih leh in nevrofibrilarnih pentelj (15). Pri uporabi omenjenih sredstev moramo upoštevati tudi njihove stranske učinke – vpliv na želodčno sluznico in toksičnost za ledvice.

Pilotska raziskava je pokazala, da **prednison** v odmerku 20 mg dnevno zaviralno vpliva na akutno vnetno reakcijo pri AB. Vrednosti alfa-1-antihimotripsina in C-reaktivne beljakovine, ki sodelujeta pri nastanku amiloidnih leh, so se pod vplivom delovanja prednisona zmanjšale, spoznavne sposobnosti bolnikov pa so ostale nespremenjene (16).

Na živčne celice škodljivo vpliva tudi ciklooksigenaza, ki zmanjša ponovni privzem glutamata. **Selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2** ima verjetno močnejši učinek kot nesteroidni antirevmatiki in bo morda pomembna učinkovina v preprečevanju ter zdravljenju AB (8).

## **ANTIOKSIDANTI**

Prosti radikali, ki nastanejo pri oksidativnih procesih, okvarijo celično ovojnico in vplivajo na predčasni propad živčnih celic. Antioksidanti lahko torej zaščitno delujejo na celice osrednjega živčevja.

Antioksidant **selegilin** (l-deprenil) je zaviralec monoaminooksidaze B (MAO-B) in ima antioksidativni učinek. Podaljša življenjsko dobo pri živalih, prav tako pa zmanjša potrebo po dopaminu pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Poveča tudi vrednost kateholaminov in draženje adrenergičnega sistema, kar lahko vpliva na izboljšanje spoznavnih sposobnosti. L-desmetildeprenil, presnovek selegilina, preprečuje odmiranje celic zaradi apoptoze.

**Alfa-tokoferol** (vitamin E), topljiv v maščobah, tudi prepreči toksično delovanje prostih radikalov in reakcije (npr. peroksidacijo lipidov), ki vplivajo na okvaro celic. V živalskem modelu vitamin E zmanjša tiste degenerativne procese v hipokampusu, ki so posledica možganske ishemije, izboljša pa tudi okvarjene motorične sposobnosti po poškodbi hrbtenjače. Pri bolnikih, ki so jih zdravili s selegilinom (10 mg dnevno) in vitaminom E (2000 E dnevno), posamično ali skupaj, je prišlo do znatno počasnejšega poteka AB (upočasnitev za približno 25 %); bolniki so bili dlje samostojni, v negovalne ustanove pa so jih napotili pozneje.

V raziskavi niso ugotovili izboljšanja spoznavnih sposobnosti, ki pa so bile pri bolnikih, zdravljenih z obema učinkovinama, že v začetku slabše kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Do padcev in kolapsov je pogosteje prišlo pri bolnikih, zdravljenih z obema učinkovinama in selegilinom (17). Tudi najnovejša raziskava ni pokazala vpliva MAO-B niti na izboljšanje spoznavnih sposobnosti niti na nevropsihiatrične simptome AB (halucinacije, nemir, razdražljivost, tresenje in sprememba volje) (18).

Na spoznavne sposobnosti naj bi vplivala tudi **vitamin C** in **beta karotin** (8).

Delovanje drugih antioksidantov (idebenon) še vedno raziskujejo.

Preučujejo tudi vpliv **antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA)** na razvoj AB. Antagonisti NMDA preprečijo delovanje NMDA in AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kislina) kainatnih receptorjev ter s tem okvaro živčnih celic. Raziskujejo več NMDA antagonistov: remacemid, dizolcipin in SDZ EAA 494 (19).

Ugotovili so tudi, da učinkovine, ki delujejo na glicinski del NMDA receptorjev, izboljšajo spoznavne sposobnosti bolnikov z AB. Agonist glicinskega dela NMDA receptorjev **d-cikloserin** izboljša spomin, vendar ne zavira razvoja AB (20).

## **NEVROTROFIČNE UČINKOVINE**

Trofične učinkovine pospešujejo rast in preživetje živčnih celic. Rastni dejavnik v živčevju (NGF), ki ga dodamo v likvor, vpliva na preživetje

živčnih celic. V poskusih na živalih so ugotovili vpliv imunofilinov, zaviralcev rotamaze, na regeneracijo celic pri degenerativnih procesih. Poročajo o ugodnih učinkih propentofilina, zaviralca fosfodiesteraze in privzema adenoзина, ki s svojim delovanjem verjetno pomaga upočasniti napredovanja bolezni (19).

## **NOOTROPNE UČINKOVINE**

Nootropne snovi, ki so po sestavi podobne piracetamu, pri živalih vplivajo na sposobnost učenja in spomina. Mednje prištevamo tudi aniracetam, pramiracetam in oksiracetam. Navedene učinkovine vplivajo na GABA-ergični prenos, povečajo aktivnost AMPA glutamat receptorjev in verjetno delujejo antagonistično na vzbujevalne aminokisljine. Med nevtropne učinkovine prištevajo tudi idebenon, indenoksanin in ampakin CX-516 (19).

## **UČINKOVINE, KI VPLIVAJO NA NASTANEK AMILOIDA BETA**

Z zaviralnim učinkom na nastanek amiloidnega proteina beta in na pentlje, ki vsebujejo nevrofibrilarni protein tau, bi posegli v jedro patološkega dogajanja pri AB.

Amiloidni protein beta nastane iz amiloidnega prekuzorskega proteina. Z delovanjem na cepljenje amiloidnega prekuzorskega proteina z encimi sekretaze in z zaviranjem nastanka amiloidnega proteina beta ter hiperfosforilacije proteina tau bi preprečili osnovni nenormalni proces pri AB. Znani so nekateri zaviralci encimov, ki sodelujejo pri nastanku amiloidnega proteina beta: leupeptin, brefeldin A in bafilomicin. Učinek navedenih sredstev še raziskujejo. Obetavno je tudi preprečevanje nastanka amiloidnih leh z učinkovinami, ki se vežejo na amiloidni protein beta in tako preprečijo nastanek leh. Delovanje teh učinkovin (kongo rdečilo, krizamin G, anapsos in antibiotik rifampicin) še raziskujejo (19).

Izvečke listov rastline **Ginkgo biloba** (ginseng) uporabljajo v kitajski medicini za zdravljenje astme in bronhitisa. V zahodnem svetu se ginkgo uporablja predvsem za izboljšanje spomina in koncentracije, pri pomanjkanju energije, za zmanjšanje utrujenosti, depresivnosti ter pri zdravljenju vrtočlavice in glavobola. Opisani simptomi so lahko posledica pretočnih motenj v možganih, pa tudi zgodnji znak demence. Izvečki Ginkgo bilobe povečajo pretok krvi, izboljšajo presnovo v možganih, varujejo možgane pred pomanjkanjem kisika, izboljšajo delovanje prenašalcev v osrednjem živčevju in vplivajo na možgansko bioelektrično aktivnost, varujejo celice pred škodljivim vplivom prostih radikalov, imajo

pa tudi antikoagulantni učinek. Nekateri avtorji priporočajo zdravljenje z ginkgom pri bolnikih z motnjami spoznavnih sposobnosti pri blagi do zmerni primarni degenerativni demenci. Priporočljivi odmerek je 120-160 mg dnevno, učinek pa lahko pričakujemo čez 4-6 tednov (21, 22). V najnovejši objavah avtorji opozarjajo na nevarnost nastanka subduralnega hematoma in možganske krvavitve (23).

## **BLOKATORJI KALCIJEVIH KANALOV**

Spremenjene, zlasti povečane vrednosti kalcija v celicah lahko vplivajo na okvaro celic in njihov prezgodnji propad. Poročajo o možnem zaščitnem učinku z blokatorji kalcijevih kanalov (L kanalov). Zdravljenje z **nimodipinom** se je pokazalo kot kratkoročno uspešno v izboljšanju spoznavnih sposobnosti (24). Novejše preučevanje učinka blokatorjev kalcijevih kanalov ni pokazalo dolgotrajnejšega uspeha zdravljenja (5).

## **SKLEP**

Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni naj bo večtirno, saj etiologija bolezni zajema več dejavnikov, ki se odzivajo na različne učinkovine. Vsekakor predstavlja zdravljenje z zaviralci acetilholinesteraze velik napredek, vendar ne smemo zanemariti učinka drugih snovi.

## **LITERATURA:**

1. Katzman R, Kawas C. Alzheimer's disease. New York: Raven Press, 1994: 105-22.
2. Perkin GD. Aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 417-8.
3. Gray A, Fenn P. Alzheimer's disease: the burden of the illness in England. Health Trends 1993; 25: 31-7.
4. Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups. Neurology 1985; 35: 453-61.
5. Feldman H, Gracon S. Alzheimer's disease: symptomatic drugs under development. In: Gauthier S, ed. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's Disease. London: Martin Dunitz, 1996: 239-59.
6. Ojeda VJ, Mastaglia FL, Kakulas BJ. Causes of organic dementia: a necropsy survey of 60 cases. Med J Aust 1986; 145: 69-71.
7. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology 1998; 51: Suppl 1: 2-17.

8. Farlow MR, Evans RM. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology* 1998; 51: Suppl 1: 36-44.
9. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
10. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effect of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 1580-4.
11. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V et al. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian longitudinal study on aging. *Neurology* 1998; 50: 996-1002.
12. Breitner JCS, Gau BA, Welsh KA et al. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 1994; 44: 227-32.
13. Lorenzo A, Yankner BA. Amyloid fibril toxicity in Alzheimer's disease and diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1996; 77: 89-95.
14. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-32.
15. Mackenzie IRA, Munoz DG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 1998; 50: 986-90.
16. Aisen PS, Marin D, Goodwin C et al. A pilot study of prednisone in Alzheimer's disease. *Dementia* 1996; 7: 201-6.
17. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
18. Freedman M, Rewilak D, Xerri T et al. L-deprenyl in Alzheimer's disease. Cognitive and behaviour effect. *Neurology* 1998; 50: 660-8.
19. Enz A. Classes of drugs. In: Gauthier S, ed. *Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease*. London: Martin Dunitz, 1998: 93-100.
20. Schwartz BL, Hashtroudi S, Herting RL, Schwarz BA, Deutsch SL. d-Cycloserine enhances implicit memory in Alzheimer patients. *Neurology* 1996 ;46: 420-4.
21. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet* 1992; 340: 1136-9.
22. Itil T, Martorano D. Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia). *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 147-58.
23. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-6.

24. Tollefson GD. Short term effect of the calcium blocker nimodipine in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1133-44.