

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

Donepezil
mechanismus účinku a hodnocení účinnosti

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Hradec Králové 2009

Markéta Drábková

Děkuji Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, Dr.Sc. za odborné vedení a ochotnou pomoc při sestavování diplomové práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

Markéta Drábková

Seznam použitých zkratek v textu

AcCoA	acetyl – CoA
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesteráza
AP	akční potenciál
APP	amyloidový prekurzorový protein
BPSD	behaviorální a psychické symptomy demence
BuChE	Butyrylcholinesteráza
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
COX 2	cyklooxygenáza 2
CNS	centrální nervový systém
ED ₅₀	dosis effectiva media
GABA	<i>gamma</i> -aminomáselná kyselina
GSK – 3 β	glykogensyntáza kináza – 3 β
ChAT	cholinacetyltransferáza
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IChE	inhibitor cholinesterázy
LTP	long term potentiation
MAO – B	monoaminoxidáza B
NMDA	N- metyl- D- aspartátový receptor
NREM	non-REM, bez rychlých očních pohybů, hluboký spánek
NÚ	nežádoucí účinky

PPAR – τ	peroxisome proliferator – activated receptors – τ
REM	spánek, rychlé oční pohyby (angl. rapid eye movement)
TD ₅₀	dosis toxica media
7 – MEOTA	7- metoxytacrin

Obsah

1	Úvod a cíl práce	9
2	Stručný přehled moderních kognitiv	11
2.1	Kognitiva založené na důkazech	14
2.1.1	Inhibitory cholinesteráz.....	14
2.1.2	Inhibitory NMDA glutamatergního systému	19
2.2	Kognitiva, které nejsou plně založené na důkazech	20
2.2.1	Prekurzory syntézy ACh.....	20
2.2.2	Scavengery volných kyslíkových radikálů	21
2.2.3	Nootropní farmaka.....	22
2.2.4	Extractum ginkgo biloba	24
2.2.5	Prekursory tvorby nervových růstových faktorů.....	24
2.2.6	Estrogeny	25
2.2.7	Agonisté muskarinových i nikotinových acetylcholinergních receptorů	25
2.2.8	Látky zlepšující centrální cholinergní přenos pomocí ovlivnění jiných neuromediátorových systémů	26
2.2.9	Blokátory kalciových kanálů	26
2.2.10	Nesteroidní antirevmatika	26
2.3	Nové přístupy farmakoterapie, které jsou vyvíjeny a klinicky ověřovány	27
3	Mechanismy účinku a působení donepezilu	29
3.1	Chemické a fyzikální vlastnosti	29
3.2	Mechanismus účinku donepezilu na nervové synapsi	30
3.3	Výsledky preklinických studií	34
3.4	Farmakokinetické vlastnosti	35
3.5	Indikace	36

3.6	Nežádoucí účinky.....	36
3.7	Kontraindikace	36
3.8	Lékové interakce.....	37
3.9	Dávkování.....	37
4	Terapeutické využití donepezilu (demence, roztroušená skleróza mozkomíšní a další poruchy centrálního nervového systému)	39
4.1	Alzheimerova choroba	39
4.2	Demence s Lewyho tělísky	42
4.3	Vaskulární demence	44
4.3.1	Klasifikace vaskulárních demencí	44
4.4	Parkinsonova choroba	46
4.5	Sclerosis multiplex	47
4.6	Downův syndrom	49
5	Rozbor vybraných klinických studií srovnávajících bezpečnost a účinnost donepezilu	51
5.1	Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou	53
5.2	Otevřené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou	55
5.3	Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s MCI.....	57
5.4	Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů se schizofrenií	59
5.5	Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou (pilotní DB), roztroušenou sklerózou a vaskulární demencí	61
6	Diskuse.....	63
7	Závěr.....	65
8	Souhrn.....	68
9	Summary	69
10	Přílohy	70
10.1	Příloha č. 1 Tabulky	70
10.1.1	Tab. č. 1.....	70

10.1.2	Tab. č. 2.....	72
10.1.3	Tab. č. 3.....	73
10.1.4	Tab. č. 4.....	74
10.1.5	Tab. č. 5.....	75
10.1.6	Tab. č. 6.....	75
10.1.7	Tab. č. 7.....	76
11	Seznam literatury	77

1 Úvod a cíl práce

Kognitiva jsou látky ovlivňující pozitivně centrální acetylcholinergní transmisi. Acetylcholinergní systém hraje významnou roli v procesech paměti a vědomí, jeho narušení (včetně experimentálního přechodného narušení pomocí centrálních anticholinergik) vede především k poruše krátkodobé a střednědobé paměti (zvláště je porušena konsolidační fáze paměti – vstípení nových paměťových obsahů).

Centrální anticholinergika také mohou způsobit anticholinergní deliria. Acetylcholinergní systém je zvláště porušen u nejčastější demence – Alzheimerovy nemoci, dále u demence s Lewyho tělísky (diffuse Lewy body disease), u demencí provázejících Parkinsonovu chorobu, ale také u ischemickovaskulárních demencí.

Kognitiva nedávno zavedená do léčebné praxe zpomalující průběh Alzheimerovy choroby a dalších demencí. Jejich užití je tedy racionální, založené na důkazech (evidence based), získaných tedy z kvalitních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií. Patří mezi ně inhibitory cholinesteráz (IChE) a inhibitory N–metyl–D–aspartátových receptorů (NMDA) glutamatergního systému. K primárnímu ovlivnění kognitivních funkcí se zkouší více farmakoterapeutických přístupů, ale jejich použití není vždy založeno na důkazech, proto se používají zejména jako doplňková léčba.

Donepezil je novým kognitivem ze skupiny centrálně působících IChE. Patří mezi piperidinové deriváty působící reverzibilním způsobem inhibice. Má poměrně silný specifický účinek pro AChE, naopak zcela nevýznamně inhibuje butyrylcholinesterázu (BuChE). Dalšími účinky donepezilu jsou nepřímá stimulace muskarinových a nikotinových receptorů zvýšenou koncentrací acetylcholinu v synapsích CNS, zvýšení extraneuronální koncentrace nejen acetylcholinu, ale i noradrenalinu a případně dopaminu, snížení průniku kyslíkových radikálů membránami neuronů a zlepšení metabolismu glukózy v CNS.

Schválenou indikací donepezilu jsou mírná a středně těžká forma Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence a jedna studie prokázala i efekt trvajícím déle než jeden rok u mírné poruchy poznávacích funkcí – u subpopulace nemocných vybavených izoformou ApoE4 apolipoproteinu epsilon (11). Další použití donepezilu je předmětem klinického zkoušení v oblasti non – alzheimerovských demencí, a to u Parkinsonovy choroby, sclerosis multiplex a Downova syndromu. Malé, většinou otevřené klinické studie byly podniknuty nebo probíhají i u jiných jednotek, např. u Huntingtonovy chorey, autismu, migrény a u poruch kognitivních funkcí provázejících epilepsii.

Cíl práce

Cílem diplomové práce je popsat na základě vybraných klinických studií bezpečnost a účinnost donepezilu. K tomu byly zvoleny klinické studie z let 2003 – 2009.

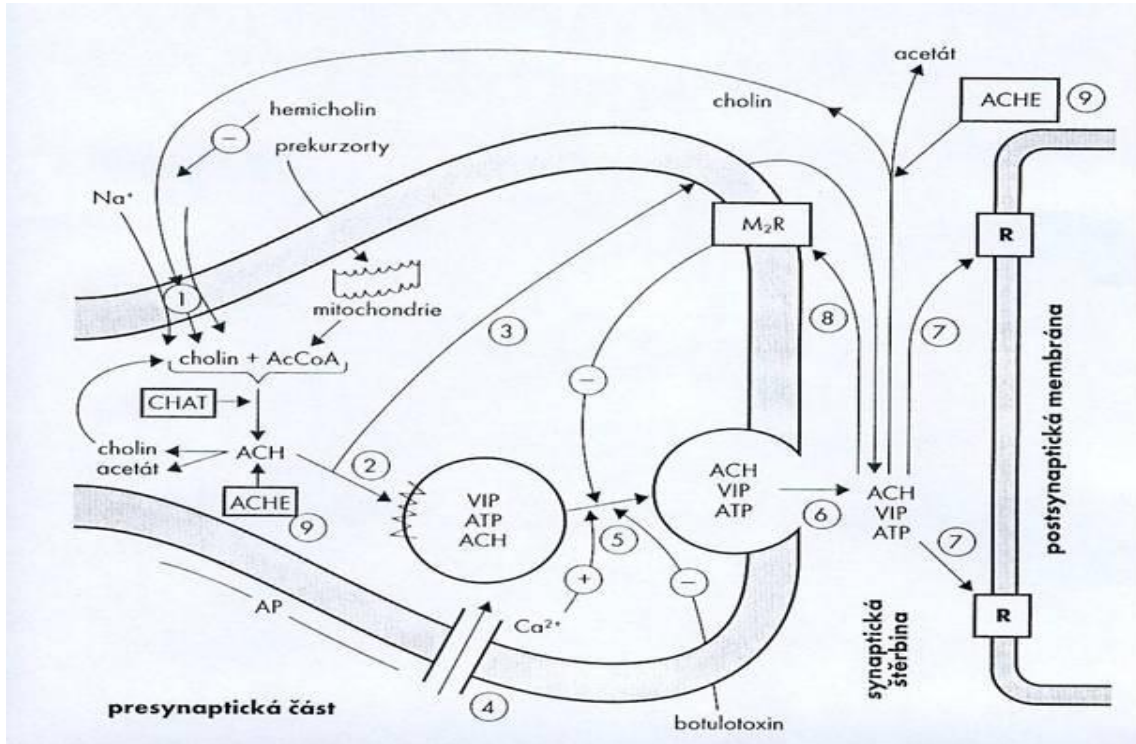
2 Stručný přehled moderních kognitiv

Kognitiva jsou farmaka určená k terapii narušených kognitivních (poznávacích) funkcí prostřednictvím pozitivního ovlivnění přenosu signálu v centrálním cholinergním systému (působí centrálně cholinomimeticky) (1). Mezi kognitivní funkce řadíme např. paměť, schopnost učení, intelekt a motivaci. Nejvíce postiženy bývají tyto funkce u organických a symptomatických poruch CNS – u demencí, ale i u mírnějších poruch, jako je lehká porucha poznávání (F067 podle MKN-IV). Poruchy kognitivních funkcí můžeme ale také nalézt u schizofrenie a řady dalších onemocnění.

Cholinergní neurony vytváří substrát pro reverberační okruhy, které umožňují krátkodobou paměť a paměťovou stabilizaci. Tyto neurony vycházejí z nucleus Basalis Meynerti a vstupují difuzně do kortexu. Významné projekce směřují do oblasti hipokampu a entorrhinální kůry. Tzv. asociativní vlákna, spojující jednotlivé oblasti kortexu navzájem, představují další část cholinergních neuronů. Další zastoupení cholinergních vláken je také v oblasti bazálních ganglií (vnitřní okruh striata) a mediálního septa.

Fyziologické pochody cholinergní neurotransmise

Obř. 1. syntéza, skladování, uvolňování acetylcholinu (ACh), interakce ACh s receptory, ukončení účinku ACh (2)



ACh je v cytoplasmě nervového zakončení syntetizován z cholinu a acetyl- CoA (AcCoA) enzymem cholinacetyltransferázou (ChAT). Cholin je aktivně přijímán do nervového zakončení – 1. (hemicholinium vstup blokuje). AcCoA vzniká v mitochondriích. Vzniklý ACh je transportován specifickými transportními proteiny do vezikul – 2. kde je skladován spolu s kotransmitery (VIP, ATP), pouze malá část cytoplazmatického ACh zůstává volně v cytoplasmě a může z nervového zakončení difundovat: „nekvantální“ uvolňování ACh - 3. Když akční potenciál (AP) dosáhne nervového zakončení, dochází ke vstupu Ca²⁺ do nervového zakončení napětově řízenými kalciovými kanály – 4. Umožní tak splynutí membrány vezikul s membránou nervového zakončení – 5. a vylití obsahu určitého počtu – kvanta vezikul do synaptické štěrbině „kvantální“ výlev - 6. (tento proces blokuje např. botulotoxin). ACh v synaptické štěrbině působí na postsynaptické receptory – 7. a vyvolává tak parasymptomimetické účinky, na presynaptické „autoreceptory“ – 8.: jejich

ovlivněním moduluje množství uvolňovaného ACh akčním potenciálem. Na receptory je molekula ACh navázána velmi krátce (cca 2 ms), po uvolnění je ACh okamžitě hydrolyzován acetylcholinesterázou (AChE)- (AChE hydrolyzuje i volný cytoplazmatický ACh) na cholin + acetát – 9. (2).

Patologické stavy cholinergní neurotransmise

Za patologických podmínek (např. u Alzheimerovy choroby nebo demence s Lewyho tělísky) jsou syntéza ACh i jeho následné uvolnění z presynaptických zakončení narušeny, a to zejména v důsledku nedostatku syntetizujícího enzymu ChAT a poruchy zpětného vychytávání cholinu, jako substrátu nezbytného pro syntézu ACh. ChAT vytváří ACh z cholinu a AcCoA.

AcCoA je produkt Krebsova cyklu a slouží jako základní zdroj pro syntézu zdroje energie adenosintrifosfátu. Cholin není syntetizován v mozku a velmi obtížně přechází hematoencefalickou bariérou (3). K tvorbě ACh je získáván z látek, které jej obsahují, jako je např. fosfatidylcholin a do neuronů je přenášen mechanismem tzv. vysokoafinitního cholinergního „reuptaku“. Tento děj je Na⁺ dependentní a závisí na činnosti („firingu“) neuronů, je úměrný psychické aktivitě, která je u demencí snížena. Počet presynaptických muskarinových cholinergních receptorů zůstává relativně zachován, nejdříve klesá počet nikotinových receptorů (4). Po uvolnění z vazby na receptory je ACh degradován enzymem AChE a za patologických podmínek i BuChE, jejíž podíl se zvýšil. Odbourávání je na kyselinu octovou a cholin, který se opět mechanismem vysokoafinitního příjmu dostává do presynaptického oddílu neuronu (3). BuChE je za normálních podmínek v mozku produkována v minoritním množství a není pro život nezbytná. Zvýšený počet molekul BuChE je vysvětlován tvorbou tohoto enzymu ve zmobilizovaných gliových elementech v oblastech s akumulací β-amyloidových plaků.

2.1 Kognitiva založené na důkazech

Nedávno byly do praxe zavedeny léky zpomalující průběh Alzheimerovy choroby a dalších demencí. Jejich užití je tedy racionální, založené na důkazech (evidence based), získaných z kvalitních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií.

2.1.1 Inhibitory cholinesteráz

IChE dosáhneme větší nabídky molekul ACh k vazbě na muskarinové i nikotinové receptory a navíc pravděpodobně snížíme tvorbu i toxicitu β -amyloidu.

Existují 3 způsoby IChE:

- **reverzibilní inhibice** – inhibitor nebo jeho aktivní metabolit vytvoří s molekulou AChE reverzibilní komplex pomocí slabých vazebných sil, který trvá po dobu, po kterou jsou inhibitor nebo jeho aktivní metabolit přítomny v plazmě a v likvoru,
- **ireverzibilní inhibice** – inhibitor vytvoří s molekulou AChE ireverzibilní komplex kovalentní vazbou, který je nevratný (tzv. „ageing“),
- **pseudoireverzibilní inhibice** – v molekule cholinesterázy dojde ke kompetitivnímu vytěsnění ACh inhibitorem, který je odbouráván přímo molekulami cholinesteráz. Jeho účinnost je pak delší než jeho přítomnost nebo přítomnost aktivního metabolitu v plazmě a v likvoru.

Inhibitory AChE jsou látky chemicky nejednotné, z několika rozdílných chemických skupin (4).

- **1. Akridinové deriváty** – mají reverzibilní způsob IChE. Tyto látky v současnosti nejsou klinicky používány, ale jsou účinné, některé deriváty jsou předmětem klinického zkoušení.

Tacrin

Tacrin - tetrahydroaminoacridin je typickým představitelem akridinových derivátů. Jedná se o reverzibilní nescifický IChE (5). V řadě studií prokázal příznivý efekt na kognitivní funkce a celkové zlepšení stavu u dementních pacientů. Jeho nevýhodou je určitá hepatotoxicita (zvýšení jaterních aminotransferáz), která po vysazení a opětovném nasazení obvykle vymizí a poměrně výrazné nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem, bolesti hlavy a břicha). V důsledku těchto faktů byl tacrin stažen z klinického užití (byl požíván především v USA). U nás byl vyvinut *7-metoxytacrin* (7-MEOTA), nebyl však dokončen klinický výzkum umožňující jeho dlouhodobé podávání(6).

Dalšími zkoušenými akridinovými deriváty jsou např. *amiridin*, *suronacrin* a zejména *velnacrin*.

- **2. Karbamátové deriváty** – jsou to látky s pseudoireverzibilním způsobem IChE.

Physostigmin

Physostigmin je nejstarší používaný IChE. Tato látka má spíše experimentální význam pro svůj příliš krátký poločas a množství vedlejších účinků. Podává se parenterálně. U physostigminu se obtížně hledá terapeutické okno (dávka, která by již byla účinná a nepůsobila nepříjemné nežádoucí účinky).

Eptastigmin a *rivastigmin* jsou depotní přípravky, které vznikly prodlužováním postranního řetězce physostigminu. Získaly tak lepší vlastnosti jako delší poločas, méně vedlejších příznaků a mohou se používat perorálně.

Eptastigmin

Eptastigmin je snad perspektivní látka v současnosti klinicky zkoušená v léčbě Alzheimerovy choroby.

Rivastigmin

Rivastigmin je nespecifický IChE, jenž kromě AChE blokuje také BuChE (7). Jeho působením se také zvyšuje obsah ChAT, tedy enzymu nutného k syntéze ACh v cholinergních neuronech. Je vysoce specifický vůči monomerní formě AChE G1 a allostericky moduluje nikotinové receptory (8). Rivastigmin se titruje – první měsíc se podává 2 x 1,5mg/den, druhý měsíc 2 x 3,0mg/den, třetí měsíc 2 x 4,5mg/den a od čtvrtého měsíce se dosahuje konečné dávky 2 x 6,0mg/den per os. Při vzniku nesnášenlivosti se setrvává na nejvyšší snášené dávce. Tento preparát velmi dobře ovlivňuje kognitivní funkce, behaviorální změny a aktivity denního života především v rámci přechodné varianty Alzheimerovy choroby s Lewyho tělísky. Je to prozatím jediný inhibitor mozkových cholinesteráz, který má schválenou indikaci při Parkinsonově chorobě (9). Minimálně zatěžuje organismus vzhledem ke svému způsobu biotransformace, která nesouvisí s cytochromem P450 a má proto výrazně nižší potenciál pro vznik lékových interakcí.

- **3. Piperidinové deriváty** – jsou to látky působící reverzibilním způsobem inhibice, podstatně neinhibují BuChE.

Donepezil

Donepezil má poměrně silný specifický účinek pro AChE, naopak zcela nevýznamně inhibuje BuChE. Tato látka se váže na plazmatické bílkoviny více než rivastigmin, navíc má 2 aktivní metabolity a jeho výhodou je dlouhý poločas eliminace (72 hodin), umožňující podávání 1 x denně. U donepezilu jako jediného IChE není nezbytná titrace, nicméně je vhodné navýšení dávky ve dvou krocích (10). Začíná se dávkou 5 mg 1x denně per os po dobu 1 – 2 měsíců, při dobré toleranci se dávka zvyšuje na 10 mg 1x denně. Dávkování není potřeba redukovat ani u starších pacientů, při poškození jater a ledvin. Donepezil je odbouráván přes systém jaterního cytochromu P450, izoenzymy CYP 2D6 a 3A4 a následně glukuronován. Je poměrně dobře tolerován, nežádoucí účinky se vyskytují zřídka, většinou při zahájení terapie nebo při navýšení dávky. Schválenou indikací donepezilu jsou mírná a středně

těžká forma Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence a jedna studie prokázala i efekt trvajícím déle než jeden rok u mírné poruchy poznávacích funkcí – u subpopulace nemocných vybavených izoformou ApoE4 apolipoproteinu epsilon (11).

Icopezil

Icopezil v současnosti klinicky ověřován, má být ještě čistší inhibitor AChE než donepezil.

- **4. Alkaloidy** – působící reverzibilní inhibici AChE.

Huperzin A

Huperzin A je alkaloid získaný z čínského rašeliníku *Huperzia serrata* (1). Nyní je vyráběn synteticky a používán je k léčbě Alzheimerovy choroby především v Číně.

Galantamin

Galantamin je k dispozici na trhu po nejkratší dobu. Chemicky se jedná o derivát fenantrenu, původně získaný z některých druhů sněženek a narcisů. Tento preparát má dualistické působení na cholinergní systém, kromě reverzibilní IChE alostericky moduluje pre- i postsynaptické nikotinové receptory. Tím se zlepšuje jednak výdej ACh z presynaptických zakončení, jednak se do jisté míry brání desenzitizaci postsynaptických muskarinových receptorů. Galantamin se podává ve formě retardovaných i neretardovaných tablet, dávkování se titruje, začíná se na 8 mg 1x denně (4 mg 2x denně), po 4 týdnech se přechází na 16 mg 1x denně (8 mg 2x denně) a od třetího měsíce se podává plná dávka 24 mg 1x denně (12 mg 2x denně). Je však možno jít až na 2 x 16 mg, ale tato dávka obvykle nemá žádné výhody (závislost účinku na dávce není lineární, ale spíše tvaru obráceného U) (11). Tento inhibitor je odbouráván systémem jaterních cytochromů CYP2D6 s minimem nežádoucích účinků a obecně dobrou snášenlivostí. Schválené indikace jsou stejné jako u předchozích IChE, a to mírná až středně těžká forma Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky a vaskulární demence.

- **5. Organofosfáty** – patří mezi ireverzibilní inhibitory AChE.

Metrifonat

Metrifonat začal být používán pro dobrý klinický efekt, byl však stažen z užívání pro nežádoucí účinky.

Další IChE jsou předmětem současného klinického zkoušení.

Phenserin a *tolserin* mají ovlivňovat cholinesterázy mimo oblast cholinergních synapsí – mají tedy působit proti tvorbě a toxicitě β -amyloidu.

Cimserin a *bisnorcimserin* jsou zkoušeny jako čisté inhibitory BuChE.

Nežádoucí účinky IChE

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou odvozeny především od toho, že IChE do určité míry nespecificky ovlivňují i periferní cholinesterázy.

NÚ na GIT:

nechutenství, dyspepsie, nauzea, zvracení, úbytek na váze, výjimečně vomitus

NÚ na CNS:

pocity neklidu v končetinách, křeče a bolesti hlavy

NÚ na srdce:

zpomalení tepové frekvence (prodloužení intervalu QT na EKG), nebezpečí hrozí především při lékových kombinacích jako je kombinace s β -sympatolytiky nebo s digoxinem

Kontraindikace IChE

aktivní gastroduodenální vředová choroba (nebezpečí krvácení) a těžší převodní poruchy srdeční (prodloužení síňokomorového přenosu), IChE by neměly být současně podávány s anticholinergiky (vzájemné rušení

účinku, anticholinergika by vůbec neměla být podávána u starých lidí) a s β -blokátory (zpomalení srdečního pulsu), zvýšená opatrnost je vhodná u osob s anamnézou bronchiálního astmatu či chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

2.1.2 Inhibitory NMDA glutamatergního systému

Systém excitačních kyselin (glutamát, aspartát aj.) je asi nejrozšířenější mozkový neurotransmiterový systém (8). Receptory excitačních aminokyselin mohou být jak metabotropní (aktivují druhé posly), tak ionotropní (otevírají iontové kanály).

NMDA receptory otevírají iontové kanály pro Ca^{2+} a Na^+ a zprostředkovávají jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobou potenciaci (long term potentiation – LTP). LTP spočívá v tom, že při opakovaném působení stejného podnětu se zvyšuje excitační postsynaptický potenciál (na jiných neuronech se může analogicky zvyšovat inhibiční postsynaptický potenciál) (12). U Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních poruch, vaskulárních i posttraumatických změn CNS dochází k excitotoxicitě – k nadměrnému uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát, homocystein aj.), které pak vedou k hyperexcitaci svých receptorů včetně NMDA typu. Tato aktivita je navíc zvýšena tím, že v některých oblastech mozku (hipokampus) dochází k snížení zpětného vychytávání glutamátu (9). Tím dochází k nadměrnému influxu kalcia do neuronů, k aktivaci řady enzymů – především proteinkináz a fosfatáz a ke změnám nitrobuněčných proteinů včetně jejich prostorového uspořádání. Nakonec dochází k odkrytí genu pro programovanou buněčnou smrt – apoptózu. Postižené neurony ve zvýšené míře zanikají. Druhý typ excitotoxicity spočívá v tom, že na NMDA receptorech vznikají přenosové šumy, které pak brání přenosu žádoucích potenciálů a tím je porušen mechanismus dlouhodobé potenciace.

Memantin

Memantin je jediná látka z NMDA inhibitorů zatím klinicky používaná. Patří mezi parciální inhibitory NMDA receptorů. Po podání memantinu nedochází k excesivnímu influxu kalcia do neuronů, odfiltrují se přenosové šumy a přenášejí se pouze vysoké, žádoucí potenciály. Dalším pozitivním efektem této látky je inhibice proteinkinázy GSK3_{beta}, která je pokládána za spouštěč degenerace neuronálního tau proteinu. Memantin vykazuje dobrou toleranci, podává se per os (roztok, tbl.) v dávce 2 x denně 10 mg (titruje se tak, že se nasazuje 1 x denně 5 mg a každý týden se přidává 5 mg). Vykazuje minimum nežádoucích účinků, pokud nějaké nastanou, projeví se jako nežádoucí excitace, závratě, cefalgie, únavnost, přechodný výskyt halucinací či jiných psychotických symptomů. Tato látka není metabolizována v játrech, neovlivňuje tedy enzymatický systém CYP 450, a proto vykazuje minimum farmakokinetických lékových interakcí. Kontrolované klinické studie i klinická zkušenost potvrdily účinnost memantinu u středních a těžších (nikoli však nejtěžších, terminálních) stadií Alzheimerovy choroby. Dochází ke zlepšování nejen kognitivních funkcí, ale také aktivit denního života i behaviorálních a psychotických příznaků demence (8). Kombinace memantinu a IChE je terapeuticky racionální u středně těžkých alzheimerovských demencí, ale finančně značně nákladná. Zpravidla se memantin podává jako lék druhé volby po předchozí neúčinnosti léčiv ze skupiny IChE.

2.2 Kognitiva, které nejsou plně založené na důkazech

K primárnímu ovlivnění kognitivních funkcí se zkouší více farmakoterapeutických přístupů, ale jejich použití není založeno na důkazech, proto se používají zejména jako doplňková léčba.

2.2.1 Prekurzory syntézy acetylcholinu

V klinických studiích prekurzory syntézy ACh nevykazují dostatečnou účinnost, jejich uváděný efekt neodpovídá evidence – based medicine, z tohoto

důvodu je jejich použití spíše doplňkové k jiným druhům terapie. Samotný ACh je po parenterálním podání velmi rychle odbouráván, proto ho nelze terapeuticky použít (1). Cholin jako prekurzor ACh má nevýhodu depresogenního působení, nedostatečně prochází hematoencefalickou bariérou a navíc studie s většími dávkami cholinu neprokázaly jednoznačně jeho dostatečnou terapeutickou efektivitu.

Sojové lecitiny

Sojové lecitiny jsou deriváty glycerolu se substituovaným fosfatidylcholinem a mastnými kyselinami. U těchto látek dochází však k malému přestupu přes hematoencefalickou bariéru, proto je nutné je podávat ve vysokých dávkách min. 20 g/den.

Chlin alfoscerát

Cholin alfoscerát prochází lépe přes hematoencefalickou bariéru. Podává se v denní dávce 800 – 1200 mg per os nebo parenterálně – i. v. nebo i.m.

Fosfatidylinositol a fosfatidylserin jsou ve stadiu klinického zkoušení.

2.2.2 Scavengery volných kyslíkových radikálů

U Alzheimerovy choroby i jiných neurodegenerativních demencí dochází k nadměrnému vzniku a uvolnění volných kyslíkových radikálů. Tyto látky plní svoji fyziologickou úlohu (např. podíl na přenosu informace) nebo slouží jako substrát pro syntézu nových látek. Za patologických podmínek nestačí být uvolněné kyslíkové radikály zlikvidovány příslušnými enzymy určenými pro tuto činnost (superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, kataláza). Nadbytek volných kyslíkových radikálů pak vede k jejich neurotoxickému působení, např. vazba na neuronální membránu, kde působí peroxidaci lipidů i narušení funkce membrány a inaktivaci některých enzymů, což nakonec vyústí až v neuronovou smrt.

Mezi významné scavengery náleží např. α – tokoferol (vitamín E), β – karoten, retinol, dále kyselina L – askorbová (vitamín C), melatonin, ale také

např. přípravky se selenem (je součástí enzymu glutathionperoxidázy). Jejich efektivita u neurodegenerativních onemocnění však dosud nebyla prokázána.

Tzv. lazaroidy vykazují velmi silný scavenger efekt. Jsou to látky odvozené od steroidních hormonů s 21 uhlíky, jsou však neobyčejně finančně nákladné.

Selegilin

Selegilin je látka, která úspěšně snižuje množství volných kyslíkových radikálů. Jedná se o inhibitor monoaminoxidázy typu B (MAO – B). Tento typ monoaminoxidázy se zvyšuje s věkem a ještě více u Alzheimerovy nemoci (6). Odbourává mj. dopamin. Při biodegradaci dopaminu se uvolňují volné radikály ve zvýšené míře (13). Selegilin má široké působení. Experimentálně zlepšuje motivační stránku učení a vede k uvolnění nervových růstových faktorů. Selegilin je primárně určen k léčbě Parkinsonovy choroby, kde se užívá dodnes. Běžná dávka je 10 – 20 mg/den. Na druhé straně pro jeho předpokládané neuroprotektivní účinky neexistují na důkazech založené klinické studie.

Lazabemid je dalším perspektivním inhibitorem MAO – B.

Klinické studie však nepřinesly jak již bylo naznačeno, přesvědčivé důkazy o terapeutickém účinku těchto látek u Alzheimerovy choroby.

2.2.3 Nootropní farmaka

Za patologických podmínek (např. Alzheimerova choroba, demence) nastává z počátku mitochondriální hypermetabolismus, následovaný pak výrazným poklesem a to zejména v oblastech s nejvyšší tvorbou plaků.

Tato zjištění vedla k zavedení skupiny tzv. „zvyšovačů“ mozkového metabolismu (cerebral metabolic enhancers) a v užším slova smyslu skupiny tzv. nootropních farmak (6).

Nootropika nepůsobí přímo na synapsích. Jejich efekt spočívá ve zvýšení odolnosti nervové tkáně k hypoxii, ve zlepšení oxidativního

metabolismu glukózy a ve zvýšení neuronální proteosyntézy. Některá nootropika mají ještě další efekty, a to např. zlepšují plasticitu erytrocytární membrány, tím zlepšují reologické vlastnosti krve i krevní průtok v oblasti terminálních mozkových arteriol a jsou scavengery volných kyslíkových radikálů. Farmaka z této skupiny jsou velmi dobře tolerována s minimem nežádoucích vedlejších účinků. Původní indikací byl akutní organický psychosyndrom, především delirium, mohou se zkoušet jako součást doplňkové farmakoterapie u Alzheimerovy choroby.

Piracetam

Piracetam je nejpoužívanější nootropikum. Vylučuje se v nezměněné podobě močí, je tedy velmi dobře snášen. Plazmatický poločas je 4,5 – 7 hod. Piracetam kromě metabolického efektu na mozkovou tkáň zlepšuje plasticitu erytrocytů a tím mozkovou perfúzi (4). Obvyklá dávka je 2400 mg denně, spíše více, v praxi bývá často poddávkován.

Aniracetam, pramiracetan, oxyracetam jsou ve světě používané deriváty piracetamu, které se některými vlastnostmi od sebe liší. V České republice nejsou tyto přípravky registrovány. Opět nejsou k dispozici exaktně doložené důkazy o jejich účinnosti u Alzheimerovy choroby, analog piracetamu levetiracetam však našel uplatnění při léčbě epilepsie.

Pyritinol

Pyritinol je derivát pyridoxinu s prokázaným efektem likvidace volných kyslíkových radikálů a má slabší protizánětlivé působení. Tolerance je opět velmi dobrá. Preparát se obvykle podává per os v obvyklé denní dávce 300 – 600 mg, existuje i v injekční formě.

Meclofenoxat

Meclofenoxat je nootropní farmakon určený především k léčbě delirií. U tohoto preparátu je omezené použití díky slabé toxicitě - interferuje s převodním systémem srdečním, z toho důvodu nemůže být podáván kardiakům. V mozku dokonce snižuje obsah některých degeneračních produktů

(lipofuscin). Průměrná denní dávka je 500 – 2000 mg s možností podání i v i. v. infúzích.

Nicergolin

Nicergolin, jako nootropikum odvozený od námellových alkaloidů, působí proti hypoxii a snižuje agregaci krevních destiček. Svým nepřímým adrenolytickým účinkem však může působit hypotenzi, jinak je to látka dobře tolerovaná (14). Dávkuje se 30 – 60 mg denně.

Dihydroergotoxin

Dihydroergotoxin je směsí dihydrovaných námellových alkaloidů, a to dihydroergokornin, dihydroergokristin a dihydroergokryptin. Efektivita námellových alkaloidů spočívá ve zvýšení tolerance k hypoxii, snížení permeability cév a v nepřímém zlepšení centrálního dopaminergního přenosu. Podává se v denní dávce 3 – 6 mg denně, někdy v kombinaci s xantinovými deriváty (např. etofyllin) pro potenciační účinek – inhibice enzymu fosfodiesterázy, tzn. zpomalení odbourávání cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a zvýšení neuronového mitochondriálního metabolismu.

2.2.4 Extractum ginkgo biloba

Rostlinný přípravek z listů stromu jinanu dvoulaločného. Účinnou látkou je Egb 761 složená z glykosidů flavonu a terpenových laktonů. Extrakt ginkgo biloba vykazuje řadu efektů, např. scavenger kyslíkových radikálů, inhibice NMDA – receptoru excitačních aminokyselin a inhibice faktoru agregujícího krevní destičky, tím zlepšuje reologické vlastnosti krve a snižuje intravazální krevní srážlivost. Denní dávka je 3 x 40 mg. Indikací extractum ginkgo biloba jsou především vaskulární demence.

2.2.5 Prekursory tvorby nervových růstových faktorů

Tyto mozkové hormony slouží v dospělosti k reparativním procesům v mozku a také se podílejí na neuronální plasticitě, na tvorbě dendritických

spinů a tím i nových synapsí (4). U pacientů trpících Alzheimerovou chorobou i dalšími demencemi jsou sníženy hladiny nervových růstových faktorů a pravděpodobně i počty tzv. trk receptorů (receptory aktivující tyrosinkinázu, která fosforyluje tyrosin a tím aktivuje transdukci v neuronech). Nervové růstové hormony jsou proteiny. Jejich podání není možné pro špatnou průchodnost přes hematoencefalickou bariéru, proto jsou v současnosti vyvíjeny nízkomolekulární ligandy trk receptorů, které budou schopné vstřebat se per os a dobře přecházet přes hematoencefalickou bariéru.

Cerebrolysin

Cerebrolysin je hydrolyzát vepřové mozkové tkáně s optimálním složením aminokyselin a krátkých peptidů pro tvorbu růstových faktorů (7). V současnosti se od jeho podávání upustilo pro možné riziko prionových onemocnění.

2.2.6 Estrogeny

Estrogeny prostřednictvím svých receptorů zlepšují mozkový krevní průtok a podílejí se na uvolnění nervových růstových faktorů. Předpokládá se určité protektivní působení u postklimakterických žen proti Alzheimerově chorobě, terapeutický efekt estrogenů však nebyl prokázán.

2.2.7 Agonisté muskarinových i nikotinových acetylcholinergních receptorů

Tento způsob terapie s jedinou výjimkou galantaminu není dosud běžně používán. Látky této skupiny jsou v klinickém zkoušení, jejich klinickému použití brání vysoký výskyt nežádoucích účinků.

Arekolin, oxotremorin, xanomelin a milamelin jsou specifické inhibitory M_1 a M_3 – receptorů, které byly testovány. Galantamin, klinicky používaný alosterický modulátor nikotinových receptorů, byl již popsán.

2.2.8 Látky zlepšující centrální cholinergní přenos pomocí ovlivnění jiných neuromediátorových systémů

Tato strategie není klinicky používaná pro velký výskyt nežádoucích účinků, několik látek je ověřováno v kontrolovaných klinických studiích. Jedná se o β – karboliny, které jsou částečnými blokátory GABA_A receptoru. Parciální zablokování GABAergního systému vede ke zvýšení cholinergní transmise tím, že se odtlumí tlumivý vliv GABA na tento systém (4).

Rovněž blokáda serotoninergního receptoru typu 5 - HT₃ může zesílit cholinergní přenos. V této indikaci se zkouší klinicky užívané antiemetikum při cytostatické léčbě ondansetron.

2.2.9 Blokátory kalciových kanálů

Ca²⁺ kanály jsou závislé na depolarizaci membrány neuronu a podílejí se na poškození nervové tkáně u demencí. Výsledky s blokátory kalciových kanálů jsou však rozporuplné.

2.2.10 Nesteroidní antirevmatika

U Alzheimerovy choroby dochází v oblasti plaků k projevům sterilní zánětlivé reakce, k uvolnění působků akutní zánětlivé reakce a k aktivaci cyklooxygenázy 2 (COX 2). Zkoušejí se proto některá nesteroidní antirevmatika, především nescifické nebo specifické inhibitory COX 2 (nimesulid, coxiby a další).

Flurbiprofen

Flurbiprofen je zkoušená látka bránící tvorbě β – amyloidu. Zjistilo se, že toto farmakum inhibuje γ – sekretázovou aktivitu, tedy působení této látky nesouvisí s antirevmatickou aktivitou.

2.3 Nové přístupy farmakoterapie, které jsou vyvíjeny a klinicky ověřovány

Formace patologické bílkoviny β – amyloidu a její ukládání v extracelulárním prostoru mozkové kůry ve formě plak je hlavním neurodegenerativním mechanismem u Alzheimerovy choroby i u demencí s Lewyho tělísky. Výchozí látka k tvorbě β – amyloidu je amyloidový prekursorový protein (APP) (12). Ten je v neuronech obsažen v několika frakcích, stěžejní je transmembránová frakce. Za normálních podmínek je APP štěpen enzymem α – sekretázou na krátké solubilní fragmenty. U Alzheimerovy choroby a u demencí s Lewyho tělísky je ale APP štěpen patologickými enzymy β – a γ – sekretázou na delší fragmenty, které přestávají být solubilní, koagulují a následně polymerují v extracelulárním prostoru, a dávají tak vznik plakům. Toxicita β – amyloidu vede k dalším změnám, a to k nadměrné aktivaci enzymu glykogensyntázy kinázy - 3β (GSK - 3β), čímž dochází k degeneraci intraneuronálního τ – proteinu. Ten ve své zdegenerované formě tvoří párově heliakální filamenta, která jsou podkladem neuronálních klubíček (tangles). Takto postižené neurony podléhají buněčné smrti – apoptóze (8).

Jsou intenzivně zkoušeny látky s možností farmakologické inhibice enzymu GSK - 3β s předpokladem, že dojde k blokádě degradace τ – proteinu. Jednou z takových látek dlouho používaných v jiných indikacích je lithium.

Zvýšená senzitivita mozkové tkáně vůči inzulinu u Alzheimerovy choroby souvisí se sníženou aktivitou receptorů peroxisome proliferator – activated receptors– τ (PPAR – τ) (12). V současnosti zkoušené aktivátory PPAR – τ jsou antidiabetika ze skupiny glitazonů, např. rosiglitazon.

Další perspektivou se jevila vakcinace β – amyloidem. Jedná se o látky, které by již vytvořený β – amyloid, uložený ve formě plak, rozpouštěly. Zkoušky byly zatím pozastaveny, protože vakcinace u lidí produkovala těžké postvakcinační encefalidity. Nadějí do budoucna by mohla být vakcinace monoklonálními protilátkami proti β – amyloidu.

Jako nadějná léčebná metoda, i když není farmakoterapeutická, je implantace kmenových buněk do mozku pacientů trpících Alzheimerovou chorobou. Tento přístup je teprve v počátečních stádiích klinického zkoušení a provázejí jej etické problémy, týkající se požití embryonálních buněk.

Existuje řada dalších farmakoterapeutických postupů v současnosti ověřovaných. Jejich zavedení do praxe však vyžaduje ještě dlouhý základní výzkum i kontrolované klinické studie.

3 Mechanismy účinku a působení donepezilu

Donepezil je kognitivum ze skupiny centrálně působících IChE.

3.1 Chemické a fyzikální vlastnosti

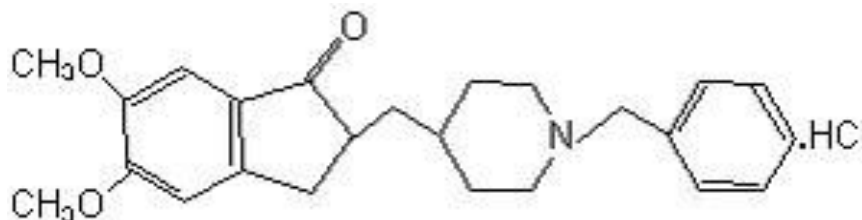
Donepezil je 2,3-dihydro-5,6-dimethoxy- 2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-inden-1(1H)-on, nebo také (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]methyl]-1H-inden-1-on.

Sumární vzorec: $C_{24}H_{29}NO_3$ (donepezil) $C_{24}H_{30}ClNO_3$ (donepezil hydrochlorid)

Molekulová hmotnost: 379,50 (donepezil) 415,96 (donepezil hydrochlorid)

Chemický strukturní vzorec donepezilu

Obr. 2 chemický strukturní vzorec donepezilu (15)

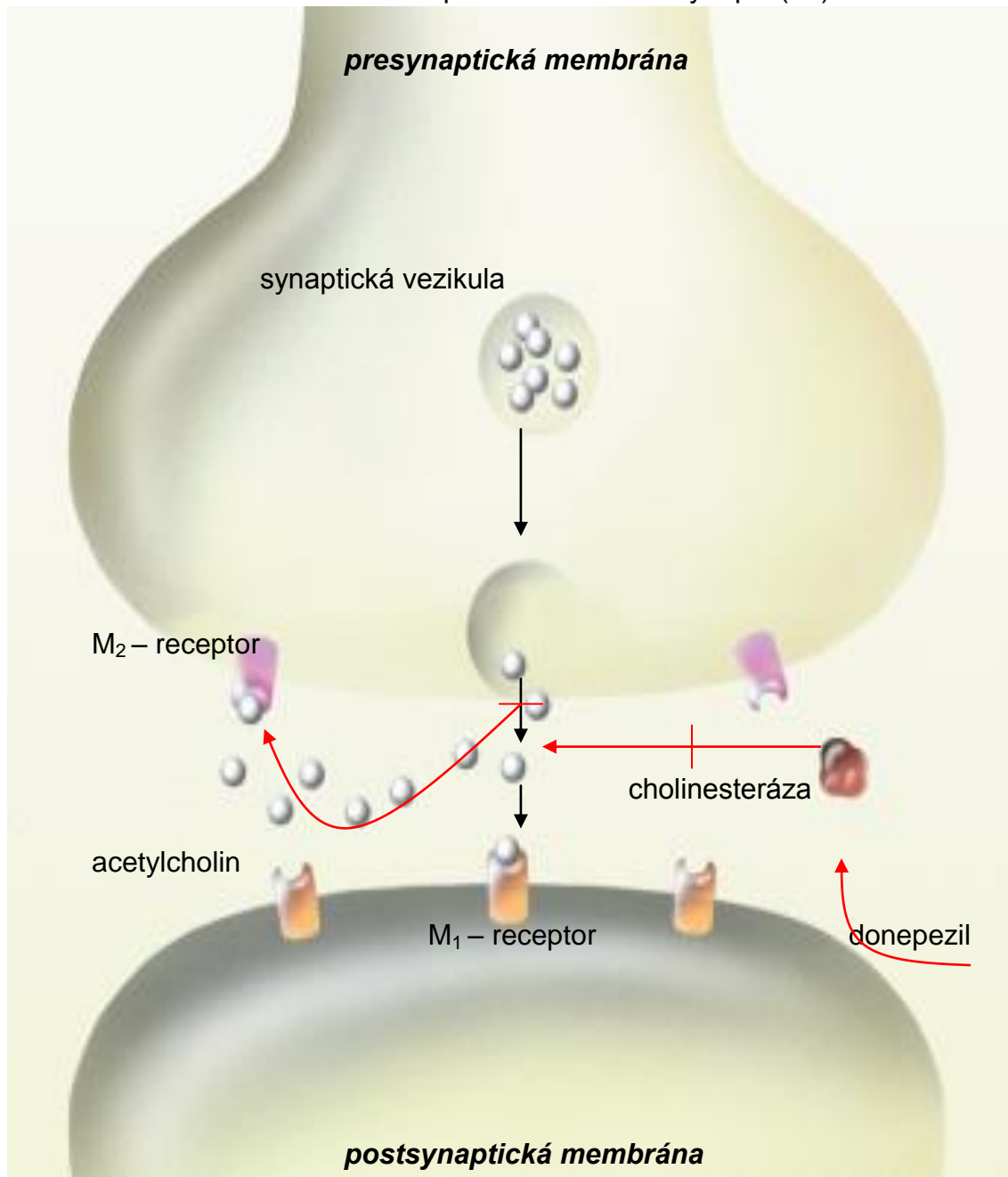


Vyrábí se kondenzací N – benzylpiperidin – 4 – karbaldehydu s indanolem za vzniku enonu. Následnou hydrogenací přítomné dvojně vazby vzniká hydrochlorid donepezilu, který je v odborné literatuře taktéž často citován pod starším označením E2020 (15).

Donepezil je bílý krystalický prášek, který je dobře rozpustný v chloroformu, vodě, octové kyselině, mírně rozpustný v ethanolu, acetonitrilu a prakticky nerozpustný v ethylacetátu či n – hexanu.

3.2 Mechanismus účinku donepezilu na nervové synapsi

Obr. 3. mechanismus účinku donepezilu na nervové synapsi (15)

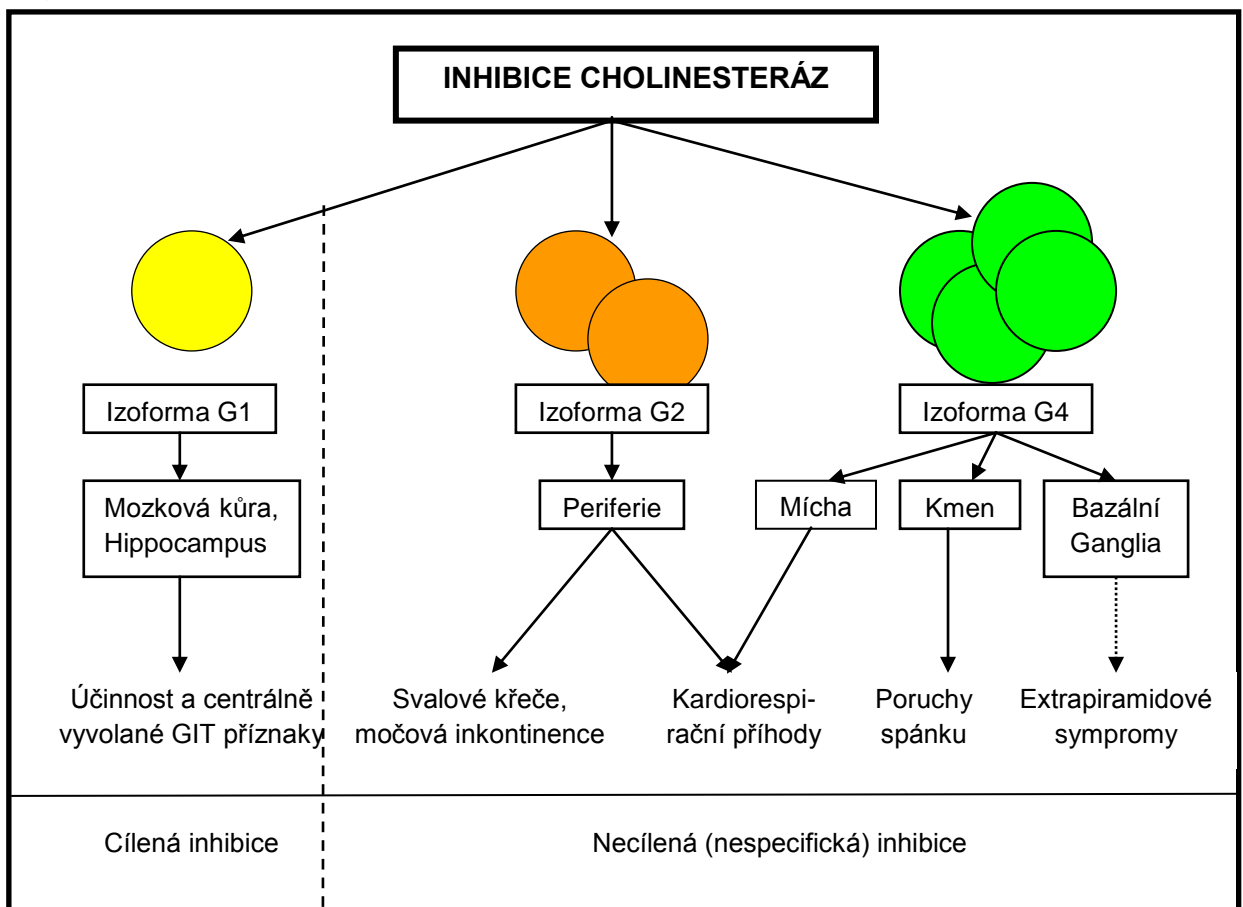


Donepezil patří mezi piperidinové deriváty. Je to specifický a reverzibilní inhibitor AChE. V důsledku této blokády je zvýšená koncentrace ACh v oblasti synaptické štěrbiny. Pro donepezil je typická vysoká selektivita k AChE, která je více než 1000x vyšší oproti BuChE.

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) (16). Jediný gen určuje vznik odlišných přesto však příbuzných molekulárních izoform AChE i BuChE, a to v důsledku alternativního sestřihu kódovací oblasti původního transkriptu. Následná série AChE a BuChE má obdobné katalytické vlastnosti, ale odlišnou buněčnou i mimobuněčnou distribuci, stejně tak i nekatalytické aktivity. Rozdíly v substrátové specifitě cholinesteráz určují jejich strukturní vlastnosti. Vysoce selektivní pro hydrolýzu ACh je AChE, zatímco BuChE je schopna metabolizovat několik odlišných molekul včetně různých neuroaktivních peptidů i léčiv.

Obr. 4 Možné klinické důsledky inhibice cholinesteráz v závislosti na jejich izoformách a výskytu v různých oblastech mozku a periferie. Upraveno dle F. Inglis (16)



AChE existuje ve třech globulárních formách, které obsahují jednu, dvě nebo čtyři katalytické podjednotky (monomerní G1, dimerní G2 a tetramerní G4). Rozpustná je pouze G1 AChE, zatímco G4 AChE se objevuje ve formě rozpustné i membránově vázané. V lidském mozku se AChE vyskytuje v G1 a G4 formě, přičemž se jejich poměr v různých oblastech mozku liší (17). BuChE se také vyskytuje v molekulárních formách, ale ve zdravém mozku je převládající izoformou G4 (18).

U pacientů s Alzheimerovou nemocí zůstává hladina G1 AChE v mozku téměř beze změny, zatímco hladina membránově vázané G4 formy je selektivně snížena až o 90%. Pravděpodobně přímým následkem beta-amyloidu dochází ke vzniku těchto změn. V průběhu Alzheimerovy nemoci nastává 30-60% navýšení G1 isoformy BuChE, avšak hladina G4 formy je v poklesu nebo zůstává stejná jako v normálním mozku.

Bylo zjištěno, že účinnost inhibice cholinesteráz jednotlivými typy IChE se v různých oblastech mozku významně odlišuje, a to v důsledku rozdílné selektivity vůči molekulárním isoformám.

Expresa AChE a BuChE v centrálním nervovém systému

Většina cholinesteráz v lidském mozku je ve formě AChE, přesto je výskyt BuChE rozšířenější, než se původně předpokládalo. V normálním mozku je aktivita soustředěna zejména v oblastech glie a v endoteliálních buňkách (16). Neurony, které obsahují AChE, jsou značně rozšířené a početnější, ale zejména v hipokampu, thalamu a amygdale nacházíme i četný výskyt BuChE-imunopozitivních neuronů.

Jádra v thalamu mají specifickou i nespecifickou projekci do různých kortikálních oblastí. Specifická projekce je z jader vykazujících BuChE aktivitu a jejich poškození vede k poruchám pracovní paměti, pozornosti, exekutivních funkcí a poruchám chování. Do prefrontální kůry a g. cinguli vykazují projekci mediodorzální talamická jádra, která jsou bohatá na BuChE-pozitivní neurony. Tato jádra hrají významnou roli pro krátkodobou paměť, plánování a sekvenční zpracování komplexního chování. Pulvinární jádra mají zásadní význam

pro vizuální pozornost, tedy funkci, která bývá za patologických podmínek porušena nejdříve.

Porovnání poměru inhibice ACHE a butyrylcholinesterázy různými kognitivy

Inhibiční účinek donepezilu, fyzostigminu a takrinu na aktivitu acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy in vitro (Rogers et al., 1991)

lék	IC ₅₀ (nM)		poměr IC ₅₀ BuCHE / ACHE
	ACHE aktivita	BuCHE aktivita	
donepezil	5,70 ± 0,20	7138,0 ± 133	1252
fyzostigmin	0,68 ± 0,02	8,1 ± 0,3	11,9
takrin	80,60 ± 2,50	73,0 ± 0,9	0,9

Inhibice acetylcholinesterázy v závislosti na dávce u člověka:

Donepezil v dávce 5 mg inhibuje AChE z 63 % a 10 mg z 77 %, přitom tato blokáda musí dosahovat alespoň 65 %, aby byla klinicky zjevná. U člověka se inhibice AChE měří v membránách erytrocytů, kde úzce koreluje s inhibicí AChE v mozkové kůře i s plazmatickou koncentrací donepezilu. Donepezil inhibuje aktivitu AChE především v CNS, méně v tenkém střevě a minimálně v myokardu a příčně pruhovaném svalstvu.

Inhibice acetylcholinesterázy v závislosti na dávce u laboratorních potkanů:

V důsledku inhibice AChE donepezilem v dávce 0,5 mg/kg a 2 mg/kg s.c. se zvýšila extracelulární koncentrace ACh v mozku lab. potkanů o 200 %, respektive o 2100 % při měření transkortikální mikrodialýzou (19). Donepezil v dávce 2 mg/kg s.c. rovněž zvýšil extracelulární obsah noradrenalinu a dopaminu o 100 %, respektive o 80 % v CNS, zatímco nižší dávky zvýšily

o 50 % hladiny noradrenalinu, ale nikoliv dopaminu. Obsah serotoninu se v mozku lab. potkanů po aplikaci donepezilu nezměnil.

Další mechanismy účinku

V současné době byly vysloveny hypotézy o dalších možných mechanismech účinku inhibitorů AChE včetně donepezilu (20).

Zvýšením koncentrace ACh v synaptických štěrbinách jsou aktivované nikotinové receptory, a může vést k neuroprotektivnímu účinku. Stimulace postsynaptických muskarinových receptorů může zesilovat neurotrofní regenerační mechanismy. IChE by tak mohly snižovat proces syntézy a sekrece APP a tvorby β -amyloidu.

Donepezil v experimentu blokuje průnik volných kyslíkových radikálů neuronálními membránami, což je další neuroprotektivní účinek nezávislý na inhibici.

Dále bylo prokázáno, že donepezil v denní dávce 10 mg u 28 nemocných s Alzheimerovou demencí po 12 týdnech léčby zlepšoval glukózový metabolismus CNS a po 24 týdnech léčby byl rozdíl ve spotřebě glukózy při PET vyšetření statisticky významný oproti placebové skupině (21). V jiné klinické studii donepezil v denní dávce 10 mg po 8 týdnech rovněž významně zvýšil glukózový metabolismus v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (více levostranně) při použití FDG-PET zobrazení (22).

3.3 Výsledky preklinických studií

Donepezil byl testován v různých modelech zvířecího chování závislého na paměti a učení. Tyto modely zahrnovaly premedikaci zvířat skopolaminem nebo lézi nucleus basalis magnocellularis. V uvedených testech donepezil zlepšoval chování lab. potkanů, paměť a učení a zvyšoval extracelulární obsah ACh především v mozkové kůře a hipokampu (23). Donepezil in vivo nepůsobil mutagenně ani teratogenně.

3.4 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Donepezil se velmi dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 2,4 – 4,4 hodin po požití. Biologická dostupnost je téměř 100%. Plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšují v závislosti na dávce. Současný příjem potravy nemá na vstřebávání donepezilu žádný vliv.

Distribuce

Přibližně 95% donepezilu se u člověka váže na bílkoviny krevní plazmy, především na albumin (75 %) a kyselý α_1 -glykoprotein (21 %). Distribuční objem dosahuje u mladých dobrovolníků 800 l/kg a u seniorů 1200 l/kg, z toho vyplývá značný přestup z cévního řečiště a veliká akumulace v tkáních.

Biotransformace

Donepezil je biotransformován v játrech pomocí cytochromu P450 2D6 a 3A4. Ve značné míře podléhá first – pass efektu (tzv. efekt prvního průchodu) (15). Existují tři hlavní metabolity, z nichž jediný farmakologicky aktivní je 6 – O- demethyldonepezil. Dalšími metabolity jsou donepezil – cis –N – oxid a 5 – O- demethyldonepezil. Tyto metabolity se dále konjugují s kyselinou glukuronovou.

Eliminace

Ledvinami se donepezil vylučuje 23 – 57% z podaného množství účinné látky. Nejčastějšími přítomnými metabolity jsou demethylované glukuronidy a debenzilylované metabolity. Stolicí se vylučuje pouhých 9 – 15% podané látky. Vylučovací poločas donepezilu byl stanoven na 81 ± 22 hodin po jednorázovém a $79,5 \pm 19$ hodin po opakovaném podání. Stabilizované sérové koncentrace dosahuje za 14-21 dnů od zahájení léčby a po dosažení stabilizované hladiny dochází již jen k malému kolísání plazmatické koncentrace v průběhu dne.

Donepezil je - jak již bylo řečeno - substrátem P450 2D6 a 3A4, ale nikoliv inhibitorem těchto izoenzymů. Proto sám neovlivňuje metabolismus

dalších substrátů, avšak inhibitory 2D6 (např. chinidin) a 3A4 (např. ketokonazol, erytromycin) mohou zpomalovat jeho vylučování a obecně zvýšit jeho efekt (24).

3.5 Indikace

Hlavní indikací donepezilu je Alzheimerova demence lehkého až středního stupně. Podle Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a úrazů a podle výkonu v testu MMSE (Mini – Mental State Examination) odpovídá lehké až střední demenci rozmezí bodů 20 – 13. Kontrola testu MMSE se provádí každé 3 měsíce, při snížení výkonu na 12 a méně bodů má být donepezil vysazen a nahrazen zpravidla memantinem (15).

Další schválenou indikací je demence s Lewyho tělísky.

3.6 Nežádoucí účinky

Donepezil je obecně dobře snášeným léčivem. K nejčastějším NÚ léčby patří především gastrointestinální symptomy – nauzea, nechutenství, dyspepsie a průjemy. Mezi další NÚ patří svalové křeče, únava, insomnie a cefalgie. Méně často byly zaznamenány závratě, anorexie, návaly horka, neostré vidění, inkontinence moči či synkopy, bradykardie a hypotenze.

Tyto vedlejší příznaky jsou vyjádřeny hlavně na počátku terapie nebo při navýšení dávky z 5 na 10 mg. Je tedy možno zvolit pomalejší titraci a dávku 5 mg/den podávat déle než jeden měsíc, protože 5 mg/den je dávkou účinnou.

3.7 Kontraindikace

Mezi hlavní dvě kontraindikace donepezilu patří aktivní vředová gastroduodenální choroba a těžší poruchy převodního systému se zpomalením síňokomorového převodu. U vředové choroby může dojít ke zhoršení v podobě krvácení až perforace vředu. U těžších poruch srdečních k prodloužení síňokomorového vedení, k prodloužení QT intervalu na EKG.

Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo CHOPN.

Neexistují žádné údaje o užívání donepezilu v průběhu těhotenství a kojení, a proto se užívání tohoto léku v těchto obdobích nedoporučuje.

3.8 Lékové interakce

Některé potencionální lékové interakce dosud nebyly popsány, protože klinické zkušenosti s donepezilem jsou poměrně krátké.

Plazmatické koncentrace donepezilu jsou zvýšené při současné léčbě chinidinem nebo azolovými antimykotiky, především ketokonazolem, a to v důsledku inhibice jaterního metabolismu.

Při současné léčbě donepezilem působí synergicky na účinek nedepolarizující myorelaxancia, např. sukcinylcholin, což se ve výsledku projeví jako prodloužená svalová relaxace.

Donepezil může inhibovat účinky léků s anticholinergní aktivitou (atropin, skopolamin, benzatropin, difenhydramin). Kombinace s β – blokátory může vést k prodloužení síňokomorového převodu.

Farmakokinetické parametry u digoxinu, memantinu, theophyllinu či warfarinu nejsou výrazně ovlivněné při současném podání donepezilu, na druhé straně induktory P450/2D6 phenytoin, rifampicin, karbamazepin či alkohol mohou metabolismus donepezilu urychlit, a snížit tak jeho plazmatické koncentrace.

3.9 Dávkování

Dávku donepezilu na začátku terapie titrujeme. Pro jeho dlouhý eliminační poločas se podává jednou denně, nejlépe večer. Léčbu zahajujeme per os 5 mg 1x denně, po dosažení stabilizované plazmatické hladiny, nejdříve však po 4 týdnech, navyšujeme dávku na 10 mg 1x denně. Pozvolná titrace denní dávky je zárukou nižšího výskytu nežádoucích příznaků. Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je vhodné zvážit vysazení léku (25). Po přerušení léčby lze pozorovat postupné vymizení příznivých účinků

donepezilu, ale nedochází k tzv. rebound fenoménu, tj. novému prudkému zhoršení onemocnění po náhlém vysazení donepezilu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s lehce až středně sníženou činností jater není potřeba upravovat denní dávku.

4 Terapeutické využití donepezilu (demence, roztroušená skleróza mozkomíšní a další poruchy centrálního nervového systému)

Demence je syndrom, který vznikl následkem chronického nebo progresivního onemocnění mozku, u něhož dochází k narušení mnoha vyšších korových funkcí, jako paměti, myšlení, orientace, chápání, uvažování, schopnosti učení, řeči a úsudku (26).

4.1 Alzheimerova choroba

Alzheimerova nemoc je chronické a progresivní onemocnění nervové soustavy na podkladě degenerativního zániku neuronů s tvorbou charakteristických histopatologických změn (27). Pro tuto chorobu je typický pozvolný vývoj a trvalá progresse vedoucí až k úplnému rozvratu osobnosti. Klasická demence Alzheimerova typu (F00.1 podle MKN 10) začíná po 65. roku života. Projevuje se jako demence s typickým postižením tří typů funkcí: postižení kognitivních funkcí, aktivit denního života a změn v chování (často označované jako behaviorální příznaky).

Kognitivní poruchy

Mezi kognitivní alterace patří poruchy paměti a učení, orientace, úsudku, poruchy vizuospeciálních funkcí, korových symbolických funkcí (afázie, agnozie, apraxie), exekutivních funkcí (abstrakce, plánování, organizování).

Vývoj mnohočetného kognitivního deficitu se projevuje následujícími projevy:

1. Zhoršení paměti (neschopnost naučit se novým poznatkům a vybavit si poznatky naučené dříve)
2. Nejméně jedna z následujících kognitivních poruch:
 - a. afázie (ztráta symbolické funkce řeči, vztahující se k chápání a vyjadřování myšlenek prostřednictvím slov)

- b. apraxie (neschopnost provádět motorické aktivity navzdory neporušeným motorickým funkcím)
- c. agnozie (neschopnost rozpoznávat nebo identifikovat věci navzdory nepoškozeným sensorickým funkcím)
- d. narušení výkonných funkcí (např. plánování, organizování, následnosti, abstrakce) (28).

Porucha kognitivních funkcí zpočátku typicky postihuje paměť. Někdy může před vlastní klinicky zřejmou Alzheimerovou chorobou předcházet lehká kognitivní porucha (mild cognitive impairment), kdy dominuje porucha paměti, ale nikoliv charakteru demence. Nemocní zpočátku zapomínají, nejsou schopni zapamatovat si nové skutečnosti a stávají se nepozorní. Dochází k poruchám vizuospaciálních funkcí a pacienti s tímto problémem následně selhávají v časové i prostorové orientaci. Poměrně časně přichází ztráta soudnosti a logického uvažování a pacient tak pozbývá dostatečného náhledu na své postižení. Mnohdy dochází také k poruchám sexuálních funkcí, nastává pokles potence i libida, ale i naopak zvýšený až nežádoucí zájem o sexualitu.

Nekognitivní poruchy

Označují se jako behaviorální a psychické symptomy demence (BPSD). BPSD můžeme definovat jako chování, které může znepokojovat pacienta či způsobovat potíže pacientovi, pečovateli či jiným osobám v okolí pacienta (28).

Přehled behaviorálních a psychických symptomů u demencí:

toulání (po bytu/domě, mimo byt/dům)

agresivita (verbální, fyzická)

poruchy příjmu potravy (anorexie, bulimie, změny v chutích)

apatie

agitace

desinhibice – sexuální desinhibice
vokalizace – sténání, křik
afektivní poruchy (deprese, anxieta, mánie)
poruchy vnímání (halucinace, iluze)
poruchy myšlení (bludy).

Poruchy BPSD bývají - zejména v lehčích stádiích nemoci - nápadnější pro okolí pacienta než samotné kognitivní poruchy. U pacientů trpících Alzheimerovou chorobou se vyskytují v různé míře poruchy emotivity. Bývá přítomna přechodná deprese, úzkost a jindy také časté nekontrolované afekty a neustálý neklid, který je někdy drobný, jindy zase silný (agitovanost). Poruchy spánku jsou u Alzheimerovy choroby časté, nejčastěji se vyskytuje posunutí cyklu spánek – bdění, někdy až úplná inverze spánku. Může se však objevit také nespavost bez posunu spánkového cyklu, nebo hypersomie. Snižuje se trvání stadia 4 non – REM spánku (4).

Jiná skupina příznaků je výskyt paranoidně – perzekučních bludů a halucinací. Bludy, chorobné myšlenky neodpovídající skutečnosti, bývají značně nesystematické, vágní a neucelené (29). Nemocní jsou přesvědčeni, že jim někdo krade např. jídlo, šaty ze skříní, peří z peřin nebo peníze. Halucinace bývají často zrakové (u schizofrenie jsou spíše sluchové halucinace). Tyto příznaky mohou být i přechodného charakteru s nekonstantním výskytem.

Aktivity denního života

Postiženy jsou komplexní činnosti, jako je nakupování, řízení auta, vaření, domácí práce, o něco později pak hygienické návyky a dovednosti. V pozdních stádiích Alzheimerovy choroby se objevuje prozopagnózie – neschopnost identifikovat sám sebe i své nejbližší příbuzné. Pacienti bývají kompletně dezorientováni místem i časem, jsou připraveni o své vzpomínky a nejsou schopni např. zformulovat myšlenku nebo vyjádřit své přání. V terminálních stádiích vyprazdňovací reflexy probíhají spontánně. Nemocní nejsou schopni péče o vlastní hygienu, vyskytuje se inkontinence moči i stolice,

bez pomoci se nenajedí a neobléknou. Tyto poruchy spolu s vlastní demencí se výrazně podílejí na sociální izolovanosti pacienta, který je plně odkázán na pomoc okolí – rodiny, instituce či pečovatele.

Pacienti s Alzheimerovou chorobou umírají nejčastěji na tzv. interkurentní onemocnění, úrazy, selhání základních životních funkcí. Alzheimerova choroba výrazně snižuje obranyschopnost organismu, autosanační procesy, adaptivitu (29). Průměrná délka přežití od objevení se prvních příznaků je 7 – 10 let, pak končí letálně. Muži na tuto chorobu umírají dříve než ženy. Někdy se vyššího věku mohou dožít i starší pacienti při vhodně zvolené léčbě i péči, na druhou stranu existují rychle progredující formy především u mladších pacientů s časným začátkem choroby, kde je častý familiární výskyt s genetickým podmíněním.

Víme, že Alzheimerovu nemoc nedokážeme vyléčit, naším cílem ale musí být zlepšení kvality života trpících touto nemocí a jejich pečovatelů a dalších jejich blízkých (28).

4.2 Demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky je druhá nejčastější příčina demence ihned po Alzheimerově chorobě. Tato demence má různé názvy, protože dosud nebyla zařazena do platné Mezinárodní klasifikace nemocí.

Demence s Lewyho tělísky je diagnostikována nejčastěji jako:

- difúzní choroba s Lewyho tělísky
- demence s Lewyho tělísky
- kortikální choroba s Lewyho tělísky
- varianta Alzheimerovy choroby s Lewyho tělísky
- senilní demence Lewyho typu (4)

Přesnou diagnostiku umožnilo zavedení imunohistochemického vyšetření prokazující ubikvitin, který je markerem Lewyho tělísek. Tato reakce umožnila zviditelnit Lewyho tělíška, do té doby v běžném zbarvení značně nenápadná. Lewyho tělíška nacházíme zejména v neuronech substantia nigra, v locus coeruleus, v nc. basalis Meynerti, v parahipokampálním závitě, kůře g. cinguli i v neokortexu. Počet senilních plak a neuronálních klubek je poněkud menší než u typické Alzheimerovy nemoci (6).

Toto onemocnění probíhá pod obrazem progredující demence, která se rozvíjí pomalu a nenápadně, čímž se značně podobá Alzheimerově chorobě. V krátkodobém časovém horizontu je typický fluktuující, kolísavý průběh s remisemi, avšak v dlouhodobém časovém horizontu dochází k hluboké deterioraci intelektových funkcí. Dalším typickým znakem je výskyt extrapyramidových příznaků charakteristických pro Parkinsonovu nemoc – především svalová rigidita, třes, sklon k pádům.

Zpravidla na samém začátku choroby je postižena krátkodobá paměť, výrazně je porušena pozornost a mohou se objevit i poruchy vizuospaciálních funkcí. Plynulost řeči je narušena, vyskytuje se psychická rigidita (nepřízpůsobivost, nerozhodnost) spolu s poruchou soudnosti a pacienti tak ztrácejí náhled na svou chorobu.

Častěji než u prosté Alzheimerovy choroby se vyskytují přidružená deliria, stavy neklidu a agitovanost. Častá je přítomnost paranoidně-halucinatorního syndromu, především typu zrakových halucinací, které bývají doprovázeny bludy.

Postižení jsou obzvláště citliví na podání antipsychotik, zejména neuroleptik I. generace, která způsobují silné extrapyramidové příznaky a mohou tak ohrozit život pacientů. Demence s Lewyho tělísky trvá v průměru 7 – 8 let od objevení prvních příznaků choroby, která pak končí smrtí na interkurentní choroby. Častěji tato choroba postihuje muže starších 75let.

4.3 Vaskulární demence

Dříve označována jako aterosklerotická demence. Její rozvoj je spjat s onemocněním cév CNS, kardiovaskulárního systému, hypertenzí, často souvisí s proběhlou zjevnou, ale i s téměř asymptomatickou cévní mozkovou příhodou (30). Klinicky je vaskulární demence charakterizována náhlým vznikem a skokovitým zhoršením příznaků v závislosti na vzniku nových mozkových infarktů, ložiskovými neurologickými příznaky a přítomností rizikových faktorů cévního onemocnění mozku. Pro stanovení této diagnózy musí být anamnesticky, klinicky a zobrazovacími metodami průkazné cerebrovaskulární onemocnění.

4.3.1 Klasifikace vaskulárních demencí

Multiinfarktová demence

Tato demence má fluktuující charakter, je způsobena mnohočetnými mozkovými infarkty v kůře a podkoří a rozvíjí se subakutně. U postižení levé hemisféry vznikají afázie a příbuzné syndromy typu akalkulie, apraxie a u pravé hemisféry vznikají pak agnózie. Možný je i výskyt extrapyramidových příznaků spolu s pseudobulbární paralýzou. Pacienti mají problémy s vstípením nových informací, ale schopnost vybavit si obsah zásobní paměti zůstává zachována.

Vaskulární demence s náhlým začátkem

Rozvíjí se akutně, nejčastěji během 1 – 3 měsíců, po jedné nebo více mozkových příhodách, které zasáhly některou z kritických oblastí pro kognitivní funkce (např. gyrus supramarginalis). U predisponovaných osob (např. počáteční mozková atrofie) může tuto demenci vyvolat pouze jeden jediný infarkt.

Binswangerova nemoc (subkortikální ischemická leukoencefalopatie)

Tato demence je převážně podkorová, vzniká na podkladě hypertenzní encefalopatie, amyloidové angiopatie a vícečetných lakunárních infarktů. Kognitivní poruchy se intermitentně, ale progresivně rozvíjí během 3 – 10let (31). V objektivním nálezu jsou přítomny poruchy exekutivních funkcí, poruchy chůze, pseudobulbární syndrom, postupný rozvoj inkontinence a dysartrie.

Bývají přítomny i poruchy chování, deprese a nápadná je zpomalenost pacientů i pomalé vybavování ze zásobní paměti.

Hlavní diagnostická kritéria Binswangerovy choroby jsou:

přítomnost demence a přítomnost alespoň dvou z následujících faktorů:

- hypertenze nebo jiné systémové vaskulární onemocnění (např. koronární arterioskleróza)
- průkaz cerebrovaskulárního onemocnění
- subkortikální mozkové příznaky (porucha chůze, svalová rigidita, neurogení močový měchýř aj.)
- průkaz bilaterální subkortikální leukoaraiózy na CT nebo MRI (4)

Zobrazovacími metodami se ještě zjišťuje ztenčení subkortikální bílé hmoty a rozšíření postranních mozkových komor.

Binswangerova nemoc začíná nejčastěji ve středním věku, obě pohlaví postihuje stejně. Nemocní umírají na komplikace, většinou na bronchopneumonii.

Status lacunaris

Klinicko – patologický pojem status lacunaris označuje typ demence podobný Binswangerově chorobě. Lakuny jsou malé, kulaté, v hloubi uložené mozkové infarkty, které se nacházejí v gangliích, talamech, bílé hmotě hemisfér, mozkovém kmeni i v mozečku. Mezi rizikové faktory pro vznik lakun pak patří tranzitorní ischemická ataka, hypertenze, kouření a diabetes. U pacientů se objevují extrapyramidové příznaky, obraz demence, poruchy mikce, spastický smích a pláč.

Demence na podkladě hypoxické encefalopatie

Ke vzniku této demence vede hypoxie a hypoperfúze mozku. Převládá postižení kortexu a bazálních ganglií. V důsledku těchto postižení dochází k rozvoji extrapyramidové symptomatologie. V těžkých stádiích může klinický obraz připomínat Alzheimerovu chorobu. Mezi hlavní příčiny vzniku hypoxické encefalopatie patří zástava srdce, komorové arytmie, hypotenze, šok.

Vzácné formy vaskulárních demencí - CADASIL

CADASIL je cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií. Je to vzácná, geneticky přenosná demence projevující se opakovanými ikty, depresí, migrenózními bolestmi a cefalalgiemi. Klinický obraz je podobný Binswangerově nemoci, není však přítomna hypertenze.

Smíšená demence

Časté jsou vzájemné kombinace uvedených vaskulárních typů demence, stejně tak může být kombinovaná vaskulární demence s Alzheimerovou chorobou. U smíšených demencí je přítomna topická neurologická symptomatologie s výskytem delirií a fluktuací stavu.

4.4 Parkinsonova choroba

Parkinsonova nemoc je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy vznikající na podkladu degenerativního zániku neuronů pars compacta substantiae nigrae vedoucího k nedostatku dopaminu ve striatu (32).

Klinické symptomy se rozdělují na příznaky motorické, psychické a vegetativní.

1. Motorické poruchy

Charakterizuje je trias základních symptomů – hypokineze, svalová rigidita a klidový třes.

Hypokineze je zpomalený průběh pohybů, zmenšená amplituda pohybů. Zpočátku hypokineze na končetinách bývá jednostranná nebo asymetrická. Mezi obvyklé hypokinetické projevy patří též hypomimie (maskovitý výraz obličeje s nižší frekvencí mrkání), mikrografie (zmenšení písma) a tichá monotónní nemelodická řeč.

Svalová rigidita obvykle provází hypokinezi, projevuje se zvýšením klidového tonu a ztuhlostí svalů. Nevýrazněji postihuje axiální svalstvo a flexory,

kteřé kladou odpor při aktivním i pasivním pohybu příslušného segmentu. Rigidita se zvyřazňuje pohybem druhostranné končetiny a ustupuje ve spánku.

Klidový třes je většinou pravidelný, klidový, končetinový třes, který obvykle ustupuje při pohybu a ve spánku, zhoršuje se při emocích jako je stres a únava. Posturální poruchy, tj. flekční držení trupu, nejistota ve stoji, šouravá chůze drobnými kroky, zárazy a náhlé pulzy vedoucí k pádům se objevují v pozdějších stadiích onemocnění (32).

2. Vegetativní poruchy

Projevují se zvýšenou sekrecí kožního mazu, potu a zácpou. Ostatní projevy nejsou konstantní a jejich výskyt stoupá v pozdních stadiích onemocnění. Patří mezi ně poruchy mikce, posturální hypotenze, dysfagie a poruchy spánku.

3. Psychické poruchy

Z psychických změn jsou nejčastější deprese a poruchy kognitivních funkcí. V pozdějších stadiích onemocnění se objevují demence, úbytek intelektových funkcí a polékové psychotické projevy – bludy, halucinace, deliria. Parkinsonská demence má progredující charakter a příliš nefluktuuje. Jde zpravidla o tzv. subkortikální typ demence, kde převažuje postižení úsudku, plánování a realizace cílené činnosti nad projevy kortikálních poruch známými od Alzheimerovy nemoci (27). U pacientů je nápadná pomalost a hypomimie.

Existují i kombinované demence, u kterých se kromě parkinsonských změn uplatňují i neuropatologické změny Alzheimerovy choroby nebo demence s Lewyho tělísky.

4.5 Sclerosis multiplex

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění bílé hmoty CNS, vedoucí k postupné ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích a k difúzní ztrátě axonů (27). Postihuje převážně mladé osoby mezi 20. – 40. rokem života (33).

Klinické projevy závisí na lokalizaci ložisek v bílé hmotě CNS a na postižení příslušných drah.

1. Poruchy zraku

Optická neuritida je jedním z časných příznaků nemoci. Projevuje se zamlženým viděním až ztrátou zraku, výpadky zorného pole, bolestí za bulbem i při pohybech bulbu, ztrátou zrakové ostrosti a na očním pozadí edémem papily očního nervu. Papila v pozdějších stádiích atrofuje.

2. Poruchy citlivosti

Objevují se spontánní vjemy jako brnění, mravenčení, palčivost, mrazení (parestázie). Mění se, stěhují na končetinách, trupu, pásovitě, v obličeji, kolem úst (34).

3. Motorické poruchy

Parézy centrálního typu postihují dolní končetiny. Podle lokalizace zánětlivých ložisek v CNS jde o monoparézy, hemiparézy i paraparézy.

4. Mozečkové poruchy

Vážné koordinace pohybů a objevuje se intenční tremor, následuje nejistota v prostoru s poruchou chůze, později i narušenou soběstačností pacienta.

5. Poruchy močení

Poruchy hybnosti dolních končetin jsou nejčastěji úměrné poruše močení, tedy sfinkterů. Klinickým projevem jsou imperativní mikce již při malé náplni měchýře. Dochází ke snížení skladovací kapacity měchýře, neúplné vyprazdňování a nakonec inkontinence.

6. Postižení mozkových nervů

Projevují se poruchami v oblasti obličeje. Typický je jemný oční pohyb, tzv. disociovaný nystagmus. Postižen může být i lícní nerv obrnou, v pozdějších stádiích nemoci dochází k dysartrii a poruchám polykání. Může se vyskytovat i neuralgie trigeminu.

7. Únava

Je způsobena sníženou kapacitou demyelinizovaných vláken vést vzruch a nepochybně i působením protizánětlivých cytokininů na nervový přenos. Na únavě se podílí bolest a často vyúsťuje v depresi. Deprese je navíc posilována vědomím neléčitelné progredující choroby, ale také působením produktů zánětlivých buněk, které interferují se serotonergním systémem.

8. Kognitivní poruchy

Objevují se v pozdějších stádiích nemoci. Nejvíce se týkají paměťových funkcí a soustředění. Nejčastěji poškozenou kognitivní doménou je pracovní paměť a signifikantně zhoršená výbavnost spolu s udržováním pozornosti a rychlostí zpracování informací.

4.6 Downův syndrom

Downův syndrom není nemoc v klasickém slova smyslu, je to genetická anomálie 21. chromozomu s důsledky na celý život (35).

Charakteristické příznaky:

- mongoloismus - orientální obličej s krátkými víčkovými štěrbinami a kožními řasami přecházejícími ve vnitřních koutcích z horních víček na krátký knoflíkovitý nos. Ústa jsou malá, s vyčnívajícím jazykem. Lebka je krátká. Nižší postava,
- na dlaních je jedna příčná "opičí" rýha. Ruce bývají široké, s krátkými prsty (36),
- hypotonie – svalová ochablost končetin a krku, nejnižší bývá během prvních let a s růstem dítěte se samovolně zvyšuje,
- vady srdeční, vady systému trávicího a dýchacího,
- porucha imunity a snížená činnost štítné žlázy,
- poruchy sluchu a zraku,
- duševní vývoj je vždy opožděn.

Osoby s Downovým syndromem trpí v dospělosti Alzheimerovou chorobou 3 – 5 krát častěji ve srovnání s běžnou populací. Navíc tato nemoc u nich nastupuje již kolem věku 30-ti let.

5 Rozbor vybraných klinických studií srovnávajících bezpečnost a účinnost donepezilu

Analýza zvolených klinických studií porovnávajících bezpečnost a účinnost donepezilu vychází z let 2003 – 2009. Podstatou tohoto výzkumu byla snaha zmapovat nežádoucí účinky a terapeutickou účinnost donepezilu.

Celkem bylo vybráno třicet osm kontrolovaných klinických studií, z toho je třicet jedna dvojitě zaslepených, pět otevřených a dvě studie jsou pilotní.

Klinické studie byly rozděleny podle lékařské diagnózy a typu:

1. Dvojitě zaslepené klinické studie s diagnózou Alzheimerovy choroby. Pro srovnání terapeutické účinnosti a bezpečnosti bylo vybráno sedmnáct studií, kterých se zúčastnilo přibližně 4000 pacientů.
2. Otevřené klinické studie s diagnózou Alzheimerovy demence. Bylo vybráno pět studií, ve kterých bylo randomizováno 1000 pacientů.
3. Tři dvojitě zaslepené klinické studie, které měly za cíl potvrdit efektivní léčbu donepezilem u pacientů s mírnou kognitivní poruchou.
4. Dvojitě zaslepené klinické studie s diagnózou schizofrenie. Cílem těchto sedmi vybraných klinických studií bylo potvrdit vliv donepezilu na kognitivní poruchy u schizofrenních pacientů. Těchto studií se zúčastnilo 400 pacientů po dobu 8 – 16 týdnů.
5. K porovnání účinnosti a bezpečnosti donepezilu byly zahrnuty ještě dvě pilotní studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou, dvě dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s vaskulární demencí a dvě dvojitě zaslepené klinické studie s diagnózou sclerosis multiplex.

Zjištěná data jsem zpracovala a dále statisticky vyhodnotila. K interpretaci shromážděných výsledných údajů jsem zvolila formu grafickou v podobě sloupcových grafů a dále jsem využila základní popisné tabulky.

Ve sloupcových grafech je znázorněna terapeutická bezpečnost, která se v odborné literatuře vyjadřuje jako terapeutická šíře nebo terapeutický index.

Terapeutická bezpečnost

Terapeutický index představuje orientační parametr bezpečnosti léčiva. Je to poměr mezi TD_{50} (dosis toxica media) a ED_{50} (dosis effectiva media).

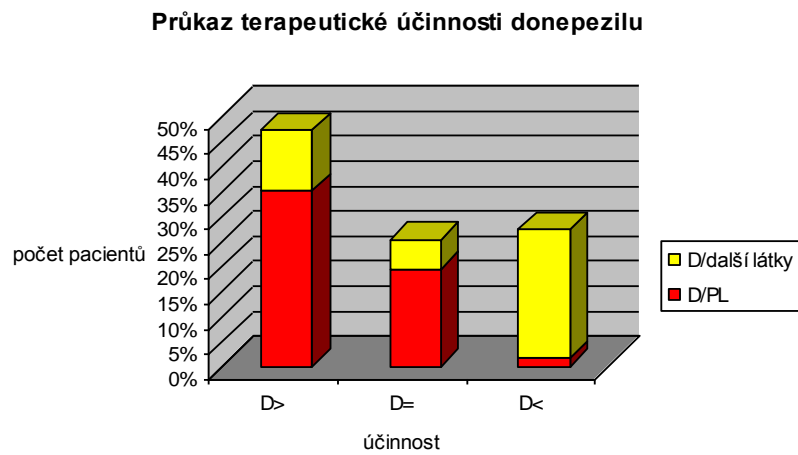
Limitace terapeutického indexu:

- hodnota LD_{50} (dosis letalis media) je zjištěna v pokusech na zvířatech
- většina léčiv má více toxických účinků, takže i více TD_{50} a tím i více hodnot terapeutického indexu
- obdobně u řady léčiv existuje i více ED_{50}
- v pokusech na zvířatech nelze některé toxické účinky spolehlivě zjistit

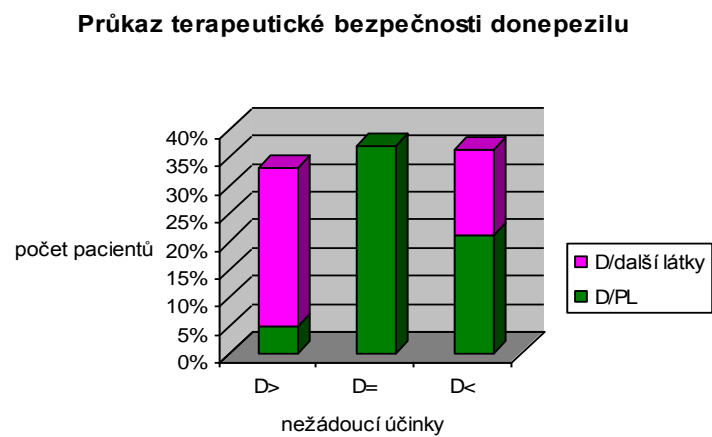
Terapeutická šíře je méně vhodným parametrem pro vyjádření míry bezpečnosti léčiva. Jedná se o rozdíl mezi TD_{50} a ED_{50} .

5.1 Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Graf č. 1



Graf č. 2

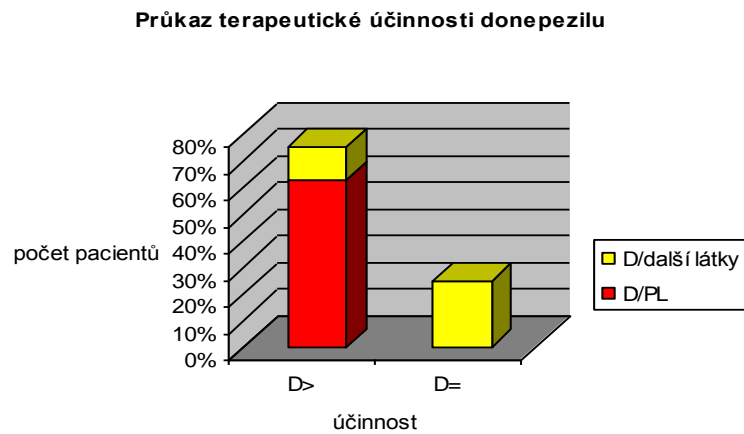


Graf č. 1 Průkaz terapeutické účinnosti donepezilu se opírá o sedmnáct dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studií, které byly prováděny v letech 2003 – 2009. Průzkumu se zúčastnilo necelých 4000 pacientů s Alzheimerovou chorobou. Donepezil byl podáván v denní dávce 5 – 10 mg. Z tohoto grafu je zřejmé, že donepezil je účinné kognitivum, a to jak ve srovnání s placebem, tak v kombinaci s ostatními látkami (memantin, sertralin). Snížené účinnosti dosahoval jen ve dvou případech a to v kombinaci s rivastigminem a placebem. viz. příloha 1, tab. č. 1.

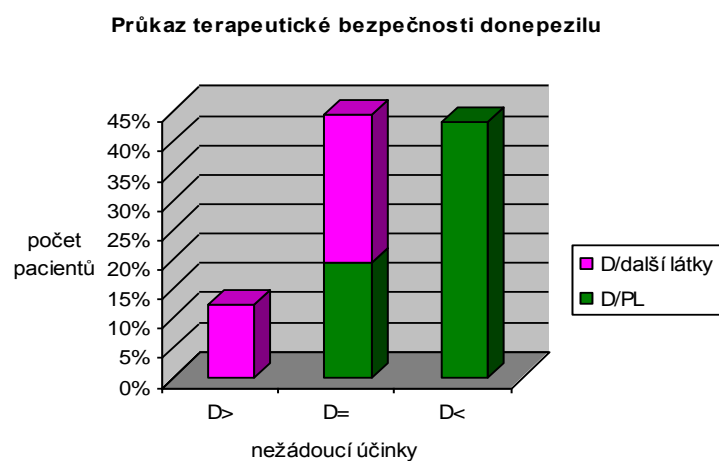
Graf. č. 2 Přibližně ve třetině klinických studií vykázal donepezil stejnou účinnost jako placebo, v 37% byl výskyt nežádoucích účinků stejný jako u placeba, v 37% byla incidence NÚ nižší jak v porovnání s placebem, tak i s ostatními testovanými kognitivu.

5.2 Otevřené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Graf č. 3



Graf č. 4

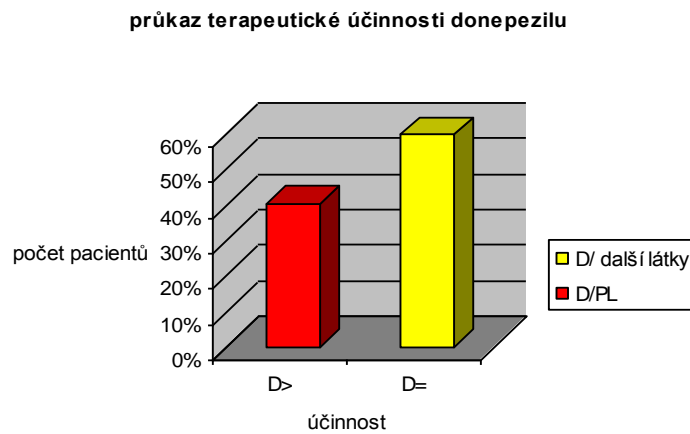


Graf č. 3 Sledování účinnosti donepezilu vychází z pěti otevřených klinických studií, kterých se zúčastnilo 1000 pacientů trpících Alzheimerovou demencí. Donepezil byl opět podáván v denní dávce 5 – 10 mg. V kombinaci s placebem nebo galantaminem dosáhl 75% úspěšnosti v účinné léčbě Alzheimerovy choroby. Srovnatelných účinků dosahoval jen v jediné klinické studii s tímto designem, která porovnávala účinnost rivastigminu, donepezilu a galantaminu.

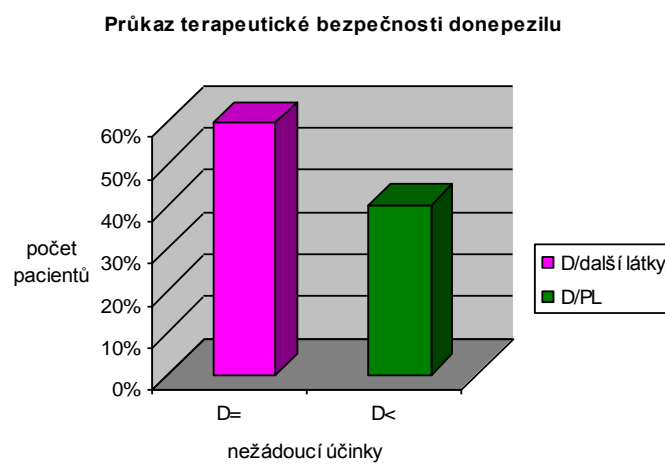
Graf č. 4 Donepezil byl dobře tolerován v celém rozsahu studijního období. Obecně lze konstatovat, že u 12% pacientů se vyskytl minimálně jeden nežádoucí účinek ve srovnání s galantaminem. Ve 43% byl ve všech sledovaných skupinách výskyt nežádoucích účinků nižší oproti placebu. Ve 44% byla incidence nežádoucích efektů stejná jako u placebo a ostatních testovaných kognitiv (viz. příloha 1., tab. č. 2). Tyto výsledky podporují závěr, že donepezil je bezpečný a efektivní pro dlouhodobou léčbu pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí.

5.3 Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s MCI

Graf č. 5



Graf č. 6

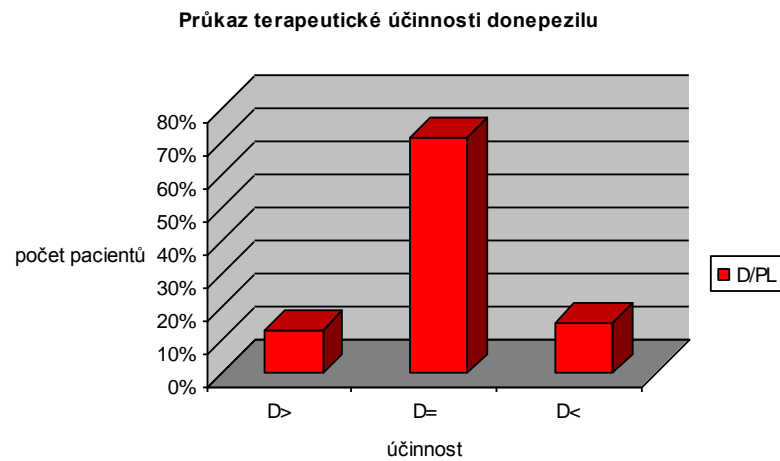


Graf č. 5 Terapeutická účinnost donepezilu v terapii mírné kognitivní poruchy vychází ze dvou kontrolovaných dvojitě zaslepených studií s placebem a z jedné multicentrické randomizované dvojitě zaslepené paralelní studie s vitamínem E. Z tohoto grafu jednoznačně plyne vyšší účinnost donepezilu oproti placebu, zatímco po tříleté studii s vitamínem E a placebem se efekt léčiva nelišil od placeba. Donepezil sice zpomalil progresi onemocnění během prvního a druhého roku, po třech letech však rozdíl léčby ve srovnání s placebem nebyl v rámci celého souboru statisticky významný. Pozitivní efekt po celé sledované tříleté období přetrvával pouze u nosičů jedné nebo více alel Eε4.

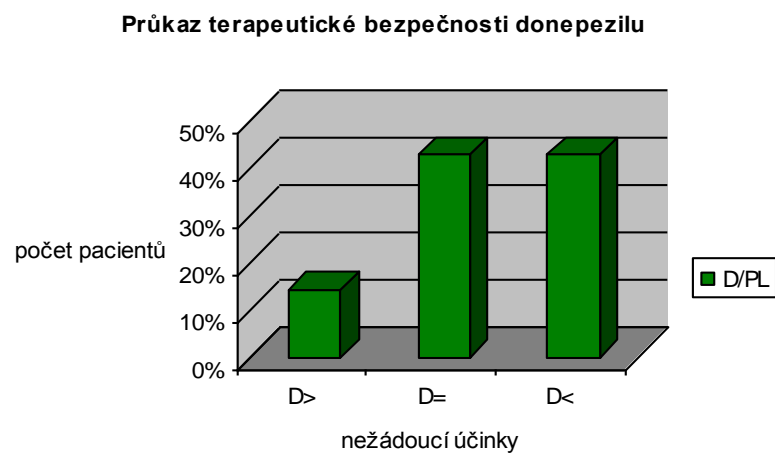
Graf č. 6 Terapeutická bezpečnost donepezilu byla srovnatelná pouze v klinické studii s vitamínem E. Ve zbylých studiích byl u 40% pacientů zaznamenán nižší výskyt nežádoucích efektů vůči placebu. (viz. příloha 1, tab. č. 3). Z těchto výsledků lze usoudit, že donepezil se jeví jako velmi efektivní a bezpečné léčivo v terapii mírné kognitivní poruchy.

5.4 Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů se schizofrenií

Graf č. 7



Graf č. 8

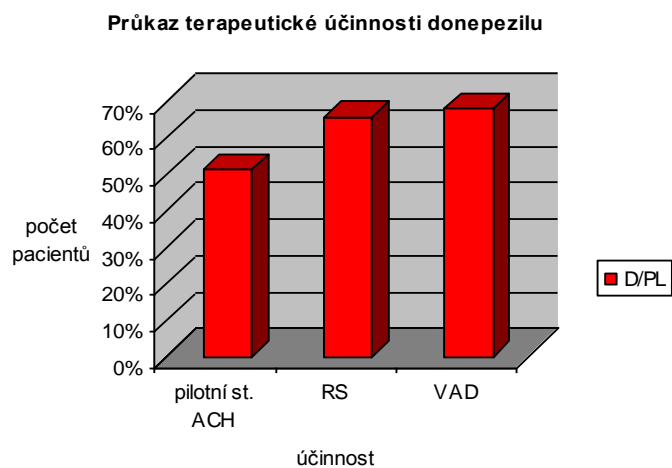


Graf č. 7 Znáznorňuje účinek donepezilu v sedmi dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích, do nichž bylo zahrnuto 400 pacientů trpících schizofrenií. Pacienti byli randomizováni buď k podávání donepezilu nebo k podávání placeba v délce 8 – 16 týdnů. Donepezil byl postupně titrován z počáteční dávky 5 na 10 mg denně. Donepezil byl úspěšný pouze u 15% pacientů, stejného účinku pak dosáhl ze 71% a negativní výsledek byl zaznamenán u 13% pacientů. (viz. příloha 1, tab. 4). V porovnání s placebem se tedy nejví jako efektivní prostředek zlepšení kognitivních poruch u pacientů se schizofrenií.

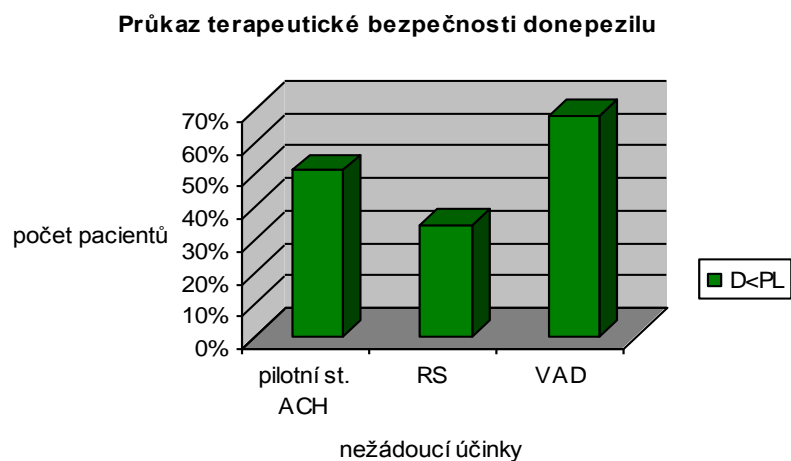
Graf č. 8 Vyjadřuje nežádoucí účinky donepezilu v porovnání s placebem. Stejných nežádoucích účinků bylo dosaženo u 43% pacientů z vybraných klinických studií. Nižší incidence nežádoucích efektů byla zaznamenána rovněž u 43% pacientů. S výskytem minimálně jednoho nežádoucího efektu se setkalo 14% pacientů. (viz. příloha 1, tab. 4) I když se donepezil nejví jako efektivní lék na kognitivní poruchy schizofrenie, vykazuje i v této indikaci jen minimum nežádoucích účinků.

5.5 Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou (pilotní DB), roztroušenou sklerózou a vaskulární demencí

Graf č. 9



Graf č. 10



Graf č. 9 Znáznorňuje srovnání vybraných dvojité zaslepených klinických studií, a to dvou pilotních studií prokazujících terapeutickou účinnost donepezilu v léčbě Alzheimerovy nemoci, dvou studií zaměřených na roztroušenou sklerózu mozkomíšní a dvou klinických studií na vaskulární demence. Pilotních studií zaměřených na Alzheimerovu chorobu se zúčastnilo celkem 40 pacientů po dobu 4 - 24 týdnů. Dávka donepezilu byla postupně titrována z 5 až na 20mg denně. V porovnání s placebem donepezil vykazuje v pilotních studiích účinnost u 51% pacientů s Alzheimerovou chorobou. Klinické studie zaměřené na roztroušenou sklerózu mozkomíšní a vaskulární demence trvaly 24 týdnů za účasti 1300 pacientů, kteří byli randomizováni buď k podání donepezilu v denní dávce 5 – 10 mg, nebo k podávání placeba. Donepezil zlepšoval paměť i počáteční kognitivní poruchy u 65% pacientů s roztroušenou sklerózou a u 67% pacientů s diagnózou vaskulární demence. (viz. příloha 1, tab. 5, 6, 7)

Graf č. 10 Zobrazuje terapeutickou bezpečnost donepezilu vůči placebo u vybraných dvojité zaslepených klinických studií z přílohy 1, tab. 5, 6 a 7. Nejvíce nežádoucích účinků bylo zaznamenáno u 67% pacientů s vaskulární demencí. 51% pacientů s Alzheimerovou chorobou se setkalo s minimálně jedním nežádoucím účinkem a nejméně nežádoucích efektů zaznamenali pacienti s roztroušenou sklerózou, a to 34%.

6 Diskuse

K rozboru vybraných klinických studií srovnávajících bezpečnost a účinnost donepezilu byly použito třicet osm kontrolovaných klinických studií z let 2003 - 2009.

Z grafu č. 1 a 2 lze vyčíst terapeutickou účinnost donepezilu v dvojité zaslepených klinických studiích u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou. Donepezil v nich potvrdil svoji účinnost jak v redukci kognitivních dysfunkcí, tak i BPSD. Na druhé straně vykázal donepezil zvýšený výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s akatinol memantinem a rivastigminem. Podle Jiráka (8) kombinace ak. memantinu a donepezilu je terapeuticky racionální u středně těžkých alzheimerovských demencí a rivastigmin minimálně zatěžuje organismus vzhledem ke svému způsobu biotransformace, která nesouvisí s cytochromem P450. Výsledky mého šetření tedy potvrdily horší toleranci donepezilu uváděnou v citovaných pramenech.

Graf č. 3 a 4 popisuje účinnost donepezilu v pěti otevřených klinických studiích, které byly prováděny na souborech pacientů s diagnózou Alzheimerovy demence. V grafu č. 3 lze vysledovat výrazně vyšší účinnost donepezilu v kombinaci s placebem. Stejně účinnosti pak dosáhl v porovnání s rivastigminem a galantaminem. Nežádoucí účinky se pak výrazněji projevíly ve studiích zaměřených na porovnání donepezilu s ostatními kognitivu, kde donepezil měl větší četnost nežádoucích efektů (viz. graf č. 4). Za zmínku však stojí fakt, který uvádí Jiráka (8), a to, že donepezil je odbouráván přes systém jaterního cytochromu P450 stejně jako galantamin. Výsledek hodnocení zde ale naznačuje, že donepezil byl u pacientů s Alzheimerovou chorobou snášen hůře než u těch co užívali galantamin. Rivastigmin navzdory odlišnému biotransformačnímu mechanismu vykázal stejný výskyt nežádoucích účinků jako donepezil. Tomuto výsledku však neodpovídá tvrzení Brunovského (16), který říká, že donepezil je obvykle lépe snášen, zatímco rivastigmin je spojen s akutními cholinergními příznaky. Tyto nežádoucí účinky však mohly být akcentovány rychlejší titrací dávky donepezilu směrem vzhůru k maximální snášené dávce než se obvykle doporučuje.

V grafu č. 5 a 6 je znázorněna účinnost a bezpečnost donepezilu ve třech klinických studiích u pacientů s diagnózou mírné kognitivní poruchy. V těchto dvojitě zaslepených studiích prokázal donepezil jednoznačně vyšší účinnost a nižší výskyt nežádoucích účinků oproti placebu. Stejných terapeutických výsledků dosahoval jen ve studii s vitamínem E.

Graf č. 7 a 8 porovnává účinnost a bezpečnost donepezilu v dvojitě zaslepených klinických studiích u pacientů trpících schizofrenií. Donepezil byl v těchto studiích porovnáván s placebem a z mých výsledků se nejví jako efektivní prostředek na zlepšení kognitivních poruch u pacientů se schizofrenií, v této indikaci však vykazoval jen minimum nežádoucích účinků. Mé výsledky potvrzují i dřívější studie, např. Buchanan et. al. (2002).

Graf č. 9 a 10 znázorňuje srovnání účinnosti a bezpečnosti donepezilu ve vybraných dvojitě zaslepených klinických studiích, a to pilotní studie v léčbě Alzheimerovy nemoci, studie zaměřené na roztroušenou sklerózu mozkomíšní a klinické studie na vaskulární demence. Donepezil zlepšoval paměť i počáteční kognitivní poruchy. Nežádoucí účinky se vyskytly ve všech porovnávaných studiích ve zvýšené míře.

7 Závěr

Kognitiva jsou farmaka, která se používají k léčbě porušených kognitivních funkcí, které bývají nejčastěji postiženy u demencí. Donepezil je lékem volby v léčbě Alzheimerovy choroby a demence s Lewyho tělísky. Další použití donepezilu je v léčbě non – Alzheimerovských demencí, např. Parkinsonovy demence, kognitivních poruch u schizofrenie a sclerosis multiplex. Hlavním cílem terapie je profylaxe negativních kognitivních projevů, proto je nutné dlouhodobé užívání. To s sebou přináší vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků.

Pro použití v klinické praxi je velmi důležité, aby donepezil byl dobře snášen a byl bezpečný. Akutní problémy se snášenlivostí mohou u pacientů s demencí vést ke špatnému dodržování léčby a jejímu předčasnému ukončení (ještě před dosažením potřebné terapeutické dávky). Z hlediska dlouhodobé léčby je potřebné věnovat pozornost nežádoucím účinkům donepezilu, protože pacienti s demencí jsou obvykle vyššího věku a mnoho z nich trpí závažnými doprovodnými chorobami, které vyžadují chronickou léčbu. Je proto důležité, aby donepezil nevedl k problémům v souvislosti s jinými nemocemi a jejich léčbou.

Cílem mé práce bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost donepezilu ve vybraných klinických studiích z let 2003 – 2009.

- Dvojitě zaslepené kontrolované klinické studie prokázaly účinnost donepezilu u 47% pacientů oproti placebo skupině s diagnózou Alzheimerovy demence. Výskyt nežádoucího účinku zaznamenalo 33% pacientů.
- Otevřené klinické studie potvrdily účinnost dokonce u 75% pacientů užívajících donepezil. Zvýšený výskyt nežádoucích účinků pak nastal jen u 12% pacientů s Alzheimerovou chorobou.

- Ostatní kognitiva zařazená do těchto studií (např. rivastigmin, ak. memantin, galantamin) byla pacienty lépe snášena o něco lépe než donepezil.
- Kombinaci donepezilu s Ginkgo biloba nebo memantinem lze považovat za terapeuticky výhodnější s minimem nežádoucích účinků.

Tyto výsledky podporují závěr, že donepezil je bezpečný a efektivní pro dlouhodobou léčbu pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí.

- Výsledky z dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studií podaly důkaz u 40% pacientů v efektivní léčbě mírné kognitivní poruchy. Terapeutická bezpečnost byla srovnatelná s vitamínem E.

Z těchto výsledků lze usoudit, že donepezil se jeví jako velmi efektivní a bezpečné léčivo v terapii mírné kognitivní poruchy.

- Z dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studií vyplývá, že pouze 13% pacientů se schizofrenií, randomizovaných k podávání donepezilu, dosáhlo zlepšení kognitivních poruch u schizofrenie. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 14% pacientů.

I když se donepezil nejeví jako efektivní lék na kognitivní poruchy schizofrenie, vykazuje i v této indikaci jen minimum nežádoucích účinků.

- Pilotní studie prokazují terapeutickou účinnost donepezilu u 51% pacientů s Alzheimerovou demencí.
- Dvojité zaslepené klinické studie provedené na vzorku pacientů s roztroušenou sklerózou potvrdily účinnost u 66% pacientů léčených donepezilem.
- Dvojité zaslepené kontrolované klinické studie prokázaly účinnost donepezilu u 68% pacientů s diagnózou vaskulární demence.

Donepezil zlepšoval paměť i počáteční kognitivní poruchy, avšak výskyt nežádoucích účinků byl významný v porovnání s placebem hlavně ve studiích zaměřených na léčbu vaskulární demence, kde nežádoucí efekty byly zaznamenány u 68% pacientů. S nižším výskytem nežádoucích účinků se setkali jen pacienti s roztroušenou sklerózou, a to 34% pacientů.

8 Souhrn

Název: Donepezil – mechanismus účinku a hodnocení účinnosti

Autor: Markéta Drábková

Vedoucí diplomové práce: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Katedra: Katedra biologických a lékařských věd

Kognitiva jsou farmaka příznivě ovlivňující centrální acetylcholinergní přenos. Centrální cholinergní systém je nejvíce postižený neurotransmitterový systém u Alzheimerovy choroby a demence s Lewyho tělísky. Donepezil je novým kognitivem, jehož mechanismus účinku spočívá v reverzibilní a specifické inhibici acetylcholinesterázy. Terapie donepezilem spočívá ve zpomalení progresu demence a v prodloužení soběstačnosti pacientů. Diplomová práce klasifikuje kognitiva, popisuje mechanismus účinku a působení donepezilu a terapeutické využití donepezilu. Hlavním cílem mé diplomové práce bylo zjistit a vyhodnotit účinnost a nežádoucí účinky donepezilu z vybraných klinických studií z let 2003 – 2009. Výsledky podporují závěr, že donepezil je bezpečný a efektivní pro dlouhodobou léčbu pacientů s mírnou až středně těžkou Alzheimerovou demencí, vaskulární demencí, mild cognitive impairment a sclerosis multiplex. V závěru bylo mou snahou srovnat úspěšnost a výskyt nežádoucích účinků donepezilu a jednotlivých kognitiv a dále pak srovnat tyto výsledky s publikovanými daty o jednotlivých kognitivech.

9 Summary

Title: Donepezil – biological activity and evaluation of its efficiency

Author: Markéta Drábková

Supervisor: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Department: Department of biological and medicinal sciences

Cognitive enhancers are drugs which preferentially affect cholinergic transmission in the central nervous system. The cholinergic system in the brain is the most seriously damaged neurotransmitter system in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Donepezil is a new cognitive enhancer whose mechanism of action consists of reversible specific inhibition of acetylcholinesterase activity. Donepezil increases the amount of acetylcholine available for neuron-to-neuron communication, which may relieve some memory impairment and thus prolonging of patients' self-support. Present thesis classifies cognitive enhancers, it especially describes the mechanism of action and effect of donepezil and its therapeutical usage. The principal aim of my work was to assess and evaluate the efficacy and adverse effects of donepezil from chosen clinical studies in the years 2003- 2009. The results support the conclusion that donepezil is safe and effective for long-term treatment of patients with mild or moderate Alzheimer's dementia, vascular dementia, mild cognitive impairment and multiple sclerosis. In conclusion of my work I aimed to compare efficacy and the occurrence of adverse effects of donepezil with other cognitive enhancers and hereafter compare these results with published data concerning particular relative drugs.

10 Přílohy

10.1 Příloha č. 1 Tabulky

10.1.1 Tab. č. 1

Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Black et al. (2007)	ACH	DB	343	24	D/PL	10/0	D > PL	D < PL
Bullock et al. (2005)	ACH	DB	994	104	D/RIV	5 – 10/3 - 12	D < RIV	D > RIV
Burns et al. (2008)	ACH	DB	234	24	D/PL	10/0	D > PL	D < PL
Courtney et al. (2004)	ACH	DB	486	12	D/PL	5 – 10/0	D = PL	D = PL
Feldman et al. (2005)	ACH	DB	290	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D = PL
Finkel et al. (2004)	ACH	DB	144	20	D + SER/D+PL	5 – 10 + 50 – 200/5 – 10 + 0	D + SER > D+PL	D + SER < D+PL
Holmes et al. (2004)	ACH	DB	134	12	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D > PL

Homma et al. (2008)	ACH	DB	248	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D = PL
Howard et al. (2007)	ACH	DB	272	12	D/PL	10/0	D = PL	D < PL
Hu et al. (2006)	ACH	DB	100	24	D/AK. MEM	5/5 - 20	D = AK. MEM	D > AK. MEM
Krishan et al. (2003)	ACH	DB	67	24	D/PL	5 – 10/0	D < PL	D = PL
Mazza et al. (2006)	ACH	DB	128	24	D/PL/GIN. BIL.	5/0/160	D + PL = Ginkgo biloba + PL	D + PL < Ginkgo biloba + PL
Moraes et al. (2008)	ACH	DB	23	12	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D > PL
Moraes Wdos et al. (2006)	ACH	DB	35	26	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D > PL
Seltzer et al. (2004)	ACH	DB	153	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D = PL
Tariot et al. (2004)	ACH	DB	322	24	MEM + D/D+PL	5 – 20 + 5 - 10/5 - 10 + 0	MEM + D > D + PL	MEM + D < D + PL
Winblad et al. (2006)	ACH	DB	194	8	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D = PL

Vysvětlivky: ACH = Alzheimerova choroba, DB = dvojitě zaslepená studie, D = donepezil, PL = placebo, SER = sertralin, MEM = memantin, RIV = rivastigmin, AK. MEM = akatinol memantin

10.1.2 Tab. č. 2

Otevřené klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Aguglia et al. (2004)	ACH	OS	242	26	D/RIV/GAL	5 - 10/1,5 - 3/4 - 8	D = RIV = GAL	D = RIV = GAL
Griffith et al. (2006)	ACH	OS	134	12	D/PL	5 - 10/0	D > PL	D < PL
Homma et al. (2009)	ACH	OS	189	52	D/PL	5 - 10/0	D > PL	D=PL
Jones et al. (2004)	ACH	OS	120	12	D/GAL	10/24	D > GAL	D > GAL
Winblad et al. (2006)	ACH	OS	286	156	D/PL	5 - 10/0	D > PL	D < PL

Vysvětlivky: ACH = Alzheimerova choroba, OS = otevřená studie, D = donepezil, PL = placebo, GAL = galantamin, RIV = rivastigmin

10.1.3 Tab. č. 3**Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s MCI**

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Doody et al. (2009)	MCI	DB	248	48	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D < PL
Petersen et al. (2005)	MCI	DB	769	156	D/vit. E/PL	5 - 10/1000 - 2000UI/0	D = vit. E = PL	D = vit. E = PL
Salloway et al. (2004)	MCI	DB	270	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D < PL

Vysvětlivky: MCI = Mild cognitive impairment, DB = dvojitě zaslepená studie, D = donepezil, PL = placebo, vit. E = vitamín E

10.1.4 Tab. č. 4**DB klinické studie u pacientů se schizofrenií**

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Akhondzadeh et al. (2008)	schizofrenie	DB	30	12	D/PL/RIS	10/0/4 – 6	D > PL	D > PL
Fagerlund et al. (2007)	schizofrenie	DB	21	16	D/PL/ZIP	5 – 10/0/40 - 80	D = PL	D < PL
Freudenreich et al. (2005)	schizofrenie	DB	36	8	D/PL	10/0	D < PL	D < PL
Keefe et al. (2007)	schizofrenie	DB	250	12	D/PL	5 – 10/0	D = PL	D > PL
Kohler et al. (2007)	schizofrenie	DB	26	16	D/PL	5 – 10/0	D < PL	D < PL
Lee et al. (2007)	schizofrenie	DB	24	12	D/PL	5/0	D > PL	D = PL
Mazeh et al. (2006)	schizofrenie	DB	20	12	D/PL	5 – 10/0	D = PL	D = PL

Vysvětlivky: DB = dvojitě zaslepená studie, D = donepezil, PL = placebo, RIS = risperidon, ZIP = ziprasidone

10.1.5 Tab. č. 5

Dvojitě zaslepené pilotní klinické studie u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Doody et al. (2008)	ACH	DB pilotní	31	24	D/PL	5 – 10 – 15 – 20/0	D > PL	D < PL
Winstein et al. (2007)	ACH	DB pilotní	10	4	D/PL	5/0	D > PL	D < PL

Vysvětlivky: ACH = Alzheimerova choroba, DB pilotní = dvojitě zaslepená studie – pilotní, D = donepezil, PL = placebo

10.1.6 Tab. č. 6

Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s RS

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Christodoulou et al. (2006)	RS	DB	69	24	D/PL	10/0	D > PL	D < PL
Krupp et al. (2004)	RS	DB	69	24	D/PL	10/0	D > PL	D < PL

Vysvětlivky: RS = roztroušená skleróza, DB = dvojitě zaslepená studie, D = donepezil, PL = placebo

10.1.7 Tab. č. 7

Dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s VAD

Autoři/rok č. citace	Diagnóza	Design	n	Délka st., v týdnech	Test. I./ref. I.	Dávka (mg/den)	Účinnost	Nežádoucí účinky
Black et al.(2003)	VAD	DB	603	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D < PL
Wilkinson et al. (2003)	VAD	DB	616	24	D/PL	5 – 10/0	D > PL	D < PL

Vysvětlivky: VAD = vaskulární demence, DB = dvojitě zaslepená studie, D = donepezil, PL = placebo

11 Seznam literatury

- (1) JIRÁK, R.: *Kognitiva*. Remedica, 2001, č. 11, s. 419 – 422
- (2) LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. a kol.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, Praha 2007, s. 111 – 116
- (3) JIRÁK, R.: *Současné trendy v biologické terapii Alzheimerovy choroby*. Psychiatrie pro praxi. 2006, č. 1, s. 8 – 11
- (4) JIRÁK, R., KOUKOLÍK, F.: *Demence, neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Galén, Praha 2004, s. 90 – 105
- (5) HRDLIČKA, M., HRDLIČKOVÁ, D.: *Demence a poruchy paměti*. Grada, Praha 1999, s. 39 - 49
- (6) KOUKOLÍK, F., JIRÁK, R.: *Diagnostika a léčení syndromu demence*. Grada, Praha 1999, s. 141 -154
- (7) JIRÁK, R., ZEMANOVÁ, P.: *Psychofarmaka pro pacienty vyššího věku*. Remedica, 2002, č. 12, s. 425 - 432
- (8) JIRÁK, R.: *Kognitivní farmakoterapie Alzheimerovy choroby: současný stav a vyhlídky do blízké budoucnosti*. Farmakoterapie, 2005, č. 6, s. 604 – 609
- (9) JIRÁK, R.: *Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby*. Neurologie pro praxi, 2008, č. 9, s. 240 – 244
- (10) PIDRMAN, V.: *Demence – 2. část: farmakoterapie*. Medicína pro praxi, 2007, č.3, s. 128 - 131

- (11) JIRÁK, R.: *Současné trendy v biologické terapii Alzheimerovy choroby*. Psychiatrie pro praxi, 2006, č. 1, s. 8 - 11
- (12) JIRÁK, R.: *Aktuální pohled na léčbu Alzheimerovy nemoci*. Farmakoterapie, 2007, č. 6, s. 593 – 597
- (13) JIRÁK, R.: *Demence*, Maxdorf s. r. o., Praha 1999, s. 80 - 96
- (14) KOUKOLÍK, F., JIRÁK, R.: *Alzheimerova nemoc a další demence*, Grada, Praha 1998, s. 213 – 227
- (15) JIRÁK, R., SLÍVA, J.: *Donepezilum*. Remedia, 2004, č. 4, s. 464 – 469
- (16) BRUNOVSKÝ, M.: *Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci*. Neurologie pro praxi, 2007, č. 2, s. 112 – 117
- (17) ATACK, JR., PERRY, EK. a kol.: *Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system*. Journal of Neurochemistry, 1986, č. 47, s. 263 - 277
- (18) DARVESH, S., HOPKINS, DA. a kol.: *Neurobiology of butyrylcholinesterase*. Nature Reviews Neuroscience, 2003, č. 4, s. 131-138
- (19) GIACOBINI, E., MORI, F. a kol.: *The effect of cholinesterase inhibitors on the secretion of APPS from rat brain cortex*. Annals of New York Academy of Sciences, 1996; č. 777, s. 393 – 398.

- (20) SCHNEIDER, LS.: *New therapeutic approaches to cognitive impairment*. Journal of Clinical Psychiatry, 1998; č. 59(Suppl.11), s. 8 – 13
- (21) TUNE, LE., TISEO, PJ. a kol.: *Donepezil HCl maintains functional brain activity in patients with Alzheimer's disease: Results of a 24 week study (Abstract)*. Neurology, 1998; č. 50(Suppl.4), s. 250 - 251
- (22) SAXENA, S., SILVERMAN, DHS. a kol.: *Effects of donepezil treatment on cerebral metabolism in Alzheimer's disease: preliminary findings*. Puerto Rico: ACPN Annual Meeting (Abstracts), 1998; 281
- (23) GIACOBINI, E., ZHU, XD. a kol.: *The effect of the selective reversible acetylcholinesterase inhibitor E2020 on extracellular acetylcholine and biogenic amine levels in rat cortex*. Neuropsychopharmacology, 1996; č. 35, s. 205 – 211
- (24) ARICEPT (donepezil hydrochloride). *Product Monograph*. Pfizer/Eisai Inc., USA, 1997
- (25) ARICEPT (donepezil hydrochlorid) - *souhrn údajů o přípravku*. Pfizer spol. s.r.o., Praha, 2008
- (26) RŮŽIČKA, E. a kol.: *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*, Galén, Praha 2003, s. 175 - 180
- (27) NEVŠÍMALOVÁ, S., RŮŽIČKA, E. a kol.: *Neurologie*, Galén, Praha 2002, s. 187 – 193

- (28) RESSNER, P.: *Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba*, Neurologie pro praxi, 2004, č. 1, s. 11-16
- (29) JIRÁK, R., OBENBERGER, J. a kol.: *Alzheimerova choroba*, Maxdorf, Praha 1998, s. 15 – 20
- (30) PIDRMAN, V.: *Demence – 1. část: diagnostika a diferenciální diagnostika*, Medicína pro praxi, 2007, č. 2, s. 83 – 88
- (31) AMBLER, Z.: *Neurologické poruchy ve vyšším věku, základní principy jejich farmakoterapie*, Triton, Praha 2000, s. 53 – 60
- (32) ULMANOVÁ, O., RŮŽIČKA, E.: *Parkinsonova nemoc – základy terapie a diferenciální diagnostiky*, Psychiatrie pro praxi, 2007, č. 2, s. 60 – 62
- (33) HORÁKOVÁ, D.: *Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře*, Medicína pro praxi, 2008, č. 10, s. 378 – 383
- (34) LENSKÝ, P.: *Roztroušená skleróza - strategie přístupu k chronické nemoci*. Edice Roska, Praha 2002, s. 19 – 29
- (35) <http://www.downuvsyndrom.wz.cz/>,
(citováno 13.3.2009)
- (36) SELIKOWITZ, M.: *Downův syndrom, definice a příčiny, vývoj dítěte, výchova a vzdělání, dospělost*. Portál, Praha 2005, s. 37 - 44