

# Alzheimerova choroba/Inhibitory cholinesteráz

U lehkých a středních forem demence se mohou indikovat inhibitory cholinesteráz, čehož se využívá u Alzheimerovy nemoci. Samozřejmě se najdou nemocní, kteří léčbu snášejí dobře a ti, kteří ji nepřijmou. Individuální variabilita může být dána formou nemoci, diagnostickými nepřestnostmi, abnormalitami v metabolismu acetylcholinu a dalšími přidatnými chorobami tělesnými i duševními, nebo také morfologickými změnami CNS. Princip léčby je v ovlivnění acetylcholinergního systému podáním inhibitorů cholinesteráz, podáním prekurzorů acetylcholinu, podáním agonistů nikotinových a muskarinových receptorů, ovlivněním acetylcholinergního systému cestou jiných mediátorů a některými dalšími cestami. Úspěšně se v léčbě uplatňuje hlavně aplikace inhibitorů cholinesteráz (IChE).

## Vedlejší účinky

Charakter vedlejších účinků se liší tím, v jaké fázi léčby se inhibitory podávají. Při titrační fázi léčby (akutní) jsou základním titračním intervalem při podávání IChE čtyři týdny. Titrace je nezbytná u rivastigminu a galantaminu, abychom snížili výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků. U donepezilu není titrace nezbytná. Akutní nežádoucí a vedlejší účinky jsou totožné pro celou skupinu IChE, jsou proto nazývány "class-effects". Tyto účinky jsou způsobeny zvýšenou centrální cholinergní aktivitou v area postrema hypotalamu. Jednoznačně dominujícími nežádoucími účinky této fáze jsou gastrointestinální. Nežádoucí účinky v této fázi léčby jdou snížit např. pozvolným zvyšováním dávky (titrací). Pokud je podáváme s jídlem nebo krátce po jídle, dochází ke snížení. Muži a nemocní s vyšší hmotností mají menší výskyt akutních nežádoucích účinků. Závažnější stadia nemoci bývají doprovázena nižší mírou vedlejších příznaků. K jejich zvýšení dochází při zanedbání titrace, podávání nalačno, u žen, v lehčích stadiích nemoci a také u vaskulárních demencí, rizikem je rovněž současné podávání léků blokujících jaterní metabolismus IChE.

## Dlouhodobá fáze léčby

V této fázi se nežádoucí a vedlejší účinky liší pro jednotlivé IChE. Liší se tím, že se na jejich výskytu uplatňuje kromě centrální i periferní cholinergní aktivita, významný vliv má také blokáda jednotlivých izoform cholinesteráz, především G1, G2 a G4. Jednotlivé izoformy se liší chemickou stavbou a topografickým rozmístěním v CNS i na periférii. Nejdůležitější je blokáda izoformy G1. Ta se nachází v kortexu, hypokampu a amygdale, tedy v těch oblastech CNS, které jsou pro rozvoj AD nejdůležitější. Masivní blokáda je terapeuticky žádoucí, má ale za následek vyšší četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků v akutní fázi léčby, zejména při rychlém zvyšování dávky. Méně specifický terapeutický efekt má blokáda G4 izoformy. Ta se díky vyššímu zastoupení v medulla oblongata, mozkovém kmeni a nucleus caudatus uplatňuje rovněž v ovlivnění spánku, na vzniku možných kardiovaskulárních nežádoucích účinků a případně extrapyramidových efektů. G2 forma je lokalizována převážně periferně. Vliv na kognitivní funkce je relativně malý, negativně se může uplatnit v rozvoji nežádoucích muskulárních účinků.

## Farmakokinetické a farmakodynamické problémy při léčbě inhibitory cholinesteráz

Nemocní s AD jsou většinou vyššího věku a mají často ještě další chronické nemoci, hlavně tělesné. Také dochází k lékovým interakcím, protože nemocní užívají řadu léků rozdílných farmakologických vlastností. Např. donepezil může způsobit metabolické interakce, ale má vhodně dlouhý poločas, tudíž poskytuje dobrou stabilitu hladin. U galantaminu se také uvádějí metabolické interakce, má kratší poločas, tudíž kolísání hladin. Užívají se inhibitory CYP 450 a induktory tohoto enzymu. Při léčbě IChE dochází k posílení cholinergního přenosu nejen v klinicky žádoucích, ale i v dalších oblastech CNS a periferních orgánech. U kardiovaskulárního ústrojí může dojít k bradyarytmii, v gastrointestinálním traktu k nauze, dyspepsii a průjmům. V respiračním systému může dojít k bronchokonstrikci. I přes tato rizika jsou IChE léky bezpečné, je však důležité léčbu monitorovat, protože každý pacient se s ní vypořádá jinak.