

# Terapie Alzheimerovy choroby a příbuzných neurodegenerativních demencí

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

Demence neurodegenerativního původu představují velký terapeutický problém pro svoji četnost (Alzheimerova choroba je nejčastěji se vyskytující demence), pro svoji zdravotní i sociální závažnost (choroby devastující kvalitu života a ve většině případů končící letálně), pro svoji finanční nákladnost i pro svoji obtížnou léčitelnost. U většiny z těchto chorob není dosud do důsledku známa etiopatogeneze, a tak naše dosavadní léčba vychází z ovlivnění známých patogenetických článků. Terapie neurodegenerativních demencí zahrnuje farmakoterapii kognitivních funkcí, farmakoterapii nekognitivních funkcí, terapii přidružených somatických poruch, psychoterapii (především reedukační terapii), socioterapii i práci s pečovateli pacientů – nejbližšími rodinnými příslušníky. Jsou rozebrány základní možnosti uvedených léčebných postupů.

**Klíčová slova:** Alzheimerova choroba, demence, farmakoterapie, choroba s Lewyho tělísky, neurodegenerace, reedukace.

## Treating Alzheimer's disease and related neurodegenerative dementias

Dementias of neurodegenerative origin represents big therapeutical problem for its frequency (Alzheimer's disease is most common dementia), health and social unadvisability (diseases devastating the quality of life and in most cases with letal end), for its financial expensiveness and for its difficult curability. In most cases of these diseases is not known its ethiology and pathogenesis completely at present time, and thus our contemporary treatment results from the affection of known pathogenetic mechanisms. Therapy of neurodegenerative dementias includes pharmacotherapy of cognitive functions, pharmacotherapy of non-cognitive functions, therapy of intercurrent static disorders, psychotherapy (first of all reeducation), sociotherapy and cooperation with caregivers – closest family members. In the article there are discussed basic possibilities of above mentioned therapeutic approaches.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, pharmacotherapy, Lewy body disease, neurodegeneration, reeducation.

## Seznam zkratk

NMDA – N-metyl-D-aspartát

LTP – dlouhodobá potenciace

AB – beta-amyloid

APP – amyloidový prekurzorový protein

## Úvod

Syndrom demence bývá často způsoben neurodegenerativním procesem. Na vzniku demence se může podílet řada mechanismů: degenerace a ukládání patologických proteinů v mozku (Beta-amyloid, tau protein, alfa-synuclein, Huntingtin a další), snížená tvorba nervových růstových hormonů a antiapoptotických faktorů, zvýšená tvorba proapoptotických faktorů, toxické působení volných radikálů při jejich nadměrné tvorbě a nedostatečném odbourávání, nadměrná tvorba toxického intermediátu metabolismu metioninu – homocysteinu, snížení mitochondriálního oxidativního metabolismu a řada dalších faktorů. To pak vede ke zvýšené apoptóze neuronů a tím k numerické atrofii, a ke snížení synaptické plasticity – tvorby nových neuronálních výběžků a zapojování nových neuronových sítí. Také dochází k poškození některých neurotransmitterových systémů, např. acetylcholinergního. V důsledku těchto změn pak dochází k rozvoji demence. Farmakoterapeutické postupy dosud používané

i v současnosti klinicky testované jsou založeny právě na ovlivnění těchto článků.

### Ovlivnění neurotransmitterových systémů:

v současnosti jediné dva farmakoterapeutické postupy, které jsou založeny na důkazech v léčbě Alzheimerovy choroby, zkoušeny i u jiných typů demencí.

1. *Použití inhibitorů mozkových cholinesteráz:* Acetylcholinergní systém, nezbytný pro mechanismy paměti je výrazně postižen již v časných stádiích Alzheimerovy choroby. Je snížena tvorba i uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Dochází k menší tvorbě enzymu syntetizujícího acetylcholin – cholinacetyltransferázy, snížen je i tzv. vysokoafinitní cholinový uptake (acetylcholin je tvořen z cholinu a acetylkoenzymu A). Počet muskarinových acetylcholinergních receptorů zůstává relativně nezměněn, zatím co počet nikotinových acetylcholinergních receptorů, zvláště některých podjednotek, je snížen. Acetylcholin je odbouráván po uvolnění z receptorové vazby enzymy acetylcholinesterázami. V lidském mozku byly zjištěny 2 typy acetylcholinesteráz, označené jako forma G1 a G4. U zdravého člověka výrazně převládá forma G4, zatím co u postižených Alzheimerovou chorobou dochází k zvyšování

vání obsahu G1 a snižování formy G4. Navíc u Alzheimerovy choroby jsou nadměrně tvořeny enzymy butyrylcholinesterázy, které jsou u zdravých lidí minoritní, a ty se rovněž podílejí na odbourávání acetylcholinu a tím na zhoršení acetylcholinergní transmise. Inhibitory mozkových cholinesteráz – kognitiva – zlepšují acetylcholinergní přenos tím, že zablokují enzymy odbourávající acetylcholin. Používán je donepezil, inhibující acetylcholinesterázy (Black, Doody et al., 2007), galantamin, který kromě inhibice acetylcholinesteráz allostericky moduluje některé formy nikotinových receptorů a rivastigmin, který inhibuje jak acetylcholinesterázy, tak butyrylcholinesterázy. Kognitiva Alzheimerovu chorobu nevyлéčí, ale zpomalí její průběh a přechod do těžších stadií. Tato farmaka jsou kontraindikována u těžších srdečních převodních poruch a u aktivní gastroduodenální vředové choroby (Black, Doody et al., 2007; Jiráček a Koukolík, 2004; Jiráček, Borzová, Franková, Konrád a Spousta, 2006; NICE guideline, 2009). Přehled používaných farmak a schéma dávkování nám ukazují tabulky 1 a 2.

2. *Použití slabých kompetitivních inhibitorů glutamatergních ionotropních receptorů typu NMDA (N-metyl-D-aspartát):*

Neurol. prax 2009; 10 (6): 367–372

**Tabulka 1.** Preparáty, jejichž použití u demencí je založeno na důkazech („evidence-based“)

Preparát	Mechanismus působení	Hrazení preparátu zdravotními pojišťovnami v ČR dle hodnot testu MMSE	Kontraindikace	Nejčastější nežádoucí účinky	Indikace
Donepezil	inhibitor mozkových acetylcholinesteráz	20–13	aktivní gastroduodenální vředová choroba, těžší převodní poruchy srdce	gastrointestinální příznaky – nauzea, dyspepsie, nechutenství, dále zpomalení srdečního rytmu	lehká až střední Alzheimerova choroba
Rivastigmin	inhibitor mozkových acetylcholinesteráz i butyrylcholinesteráz	20–13	aktivní gastroduodenální vředová choroba, těžší převodní poruchy srdce	gastrointestinální příznaky – nauzea, dyspepsie, nechutenství, dále zpomalení srdečního rytmu	lehká až střední Alzheimerova choroba, demence při Parkinsonově chorobě
Galantamin	inhibitor mozkových acetylcholinesteráz, alosterický modulátor nikotinových receptorů	20–13	aktivní gastroduodenální vředová choroba, těžší převodní poruchy srdce	gastrointestinální příznaky – nauzea, dyspepsie, nechutenství, dále zpomalení srdečního rytmu	lehká až střední Alzheimerova choroba
Memantin	slabší blokátor ionotropních glutamatergických receptorů typu NMDA	17–6	psychotické příznaky (bludy, halucinace, iluze)	excitace, přechodný výskyt psychotické symptomatiky	střední až těžká (nikoli terminální) Alzheimerova choroba

**Tabulka 2.** Titrační schémata inhibitorů cholinesteráz a memantinu

	1 měsíc	2 měsíc	3 měsíc	4 měsíc a dále
Donepezil	5 mg/den	10 mg/den	10 mg/den	10 mg/den
Rivastigmin caps.	3 mg/den (2 × 1,5 mg)	6 mg/den (2 × 3,0 mg)	9 mg/den (2 × 4,5 mg)	12 mg/den (2 × 6,0 mg)
Rivastigmin patch	cca 5 mg/den (náplast 5 cm <sup>2</sup> )	cca 10 mg/den (náplast 10 cm <sup>2</sup> )	cca 10 mg/den (náplast 10 cm <sup>2</sup> )	cca 10 mg/den (náplast 10 cm <sup>2</sup> )
Galantamin	8 mg/den (2 × 4 mg nebo 1 × 8 mg retardovaného přípravku)	16 mg/den (2 × 8 mg nebo 1 × 16 mg retardovaného přípravku)	24 mg/den (2 × 12 mg nebo 1 × 24 mg retardovaného přípravku)	24 mg/den 2 × 12 mg nebo 1 × 24 mg retardovaného přípravku)
	1 týden	2 týden	3 týden	4 týden a dále
Memantin	5 mg/den	10 mg/den	15 mg/den	20 mg/den

Glutamatergní systém (systém excitačních aminokyselin) je postižen v těžších stadiích Alzheimerovy choroby, kdy dochází m. j. k excitotoxicitě – k nadměrnému uvolňování glutamátu a také ke snížení zpětného vychytávání glutamátu v některých oblastech mozku, významných pro paměť. Proto je u středních a těžších forem nemoci používán slabší inhibitor ionotropního glutamátového receptoru NMDA (N-metyl-D-aspartátového) memantin. Tento receptor je spojen s kalciovými kanály. Blokádou NMDA receptoru se snižuje nadměrný vstup kalcia do neuronů, který má za následek aktivaci některých proteinkináz – enzymů měnících strukturu proteinů a v konečném důsledku zvýšenou expresi některých proapoptoticky působících látek a neuronální apoptózu. Navíc excitotoxicita působí zhoršení jednoho ze základních mechanismů učení – dlouhodobé potenciace (LTP), který je realizován prostřednictvím NMDA receptorů a který je zlepšován podáním memantinu (Caltagirone et al., 2005; Jirák et al., 2004; Jirák et al., 2006; NICE guidelines, 2009; Tariot et al.,

2004). Další předpokládaný efekt memantinu je snížení degenerace tau proteinu inhibicí enzymu GSK3<sub>beta</sub>.

Inhibitory cholinesteráz (kognitiva) i memantin byly zkoušeny i u dalších typů neurodegenerativních demencí, než je Alzheimerova choroba. Tyto látky jsou používány také u demencí s Lewyho tělísky, hlavně u jejich kortikosubkortikálních forem. (Demence s Lewyho tělísky nemá ještě svůj kód v mezinárodní klasifikaci nemocí a úrazů, většinou se diagnostikují jako atypická Alzheimerova choroba, varianta Alzheimerovy choroby s Lewyho tělísky). Rivastigmin je zdravotními pojišťovnami ČR hrazen za stejných podmínek jako u Alzheimerovy choroby také u demencí při Parkinsonově chorobě.

**Další farmakoterapeutické postupy u Alzheimerovy choroby a dalších demencí neurodegenerativního původu, jejichž použití však není založeno na důkazech:** Existuje řada přístupů, které jsou poměrně často používány, ale nejsou podpořeny výsledky rozsáhlých klinických studií – buď tyto studie neprokázaly dostatečnou

účinnost, nebo nebyly prováděny. Některé tyto postupy jsou používány jako doplňkové k podávání kognitiv či memantinu (např. extractum ginkgo biloba), jiné jsou zcela neracionální (např. podávání nootropik) (Caltagirone et al., 2005; Jirák a Koukolík, 2004; Jirák et al., 2006; NICE guideline, 2009). Některé z těchto přístupů shrnuje tabulka 3. Značně je diskutována léčba estrogenní substitucí u postklimakterických žen. Tato léčba se neukázala jako efektivní u demencí, otázka preventivního užití proti Alzheimerově chorobě není zatím dořešena, ale dostatečný důkaz účinku podán nebyl.

**Symptomatická terapie, používaná k ovlivnění behaviorálních a psychologických příznaků demence:** Při poruchách chování, přidružených psychotických příznacích, přidružených deliriích, neklidech jsou používána antipsychotika (neuroleptika). S výjimkou melperonu a haloperidolu se nepoužívají antipsychotika 1. generace pro množství nežádoucích efektů. Haloperidol se má používat pouze jednorázově k ztlumení těžkého neklidu, nebo při přetrvávajícím neklidu a nedostatku odpovědi na jiná antipsychotika krátkodobě. Jsou používána

**Tabulka 3.** Non-evidence based farmakoterapeutické prístupy v léčbě neurodegenerativních demencií

Skupina	Přípravky	Racionále užití	Průkaz účinnosti
<b>Scavengery volných kyslíkových radikálů</b>	Alfa-tokoferol (E-vitamin) Retinol, beta-katroten Preparáty obsahující zinek Thioktová kyselina	U neurodegenerativních chorob je uvolňováno nadměrné množství volných radikálů – ty pak interferují s mitochondriálním metabolismem, poškozují neuronální membrány	Navzdory teoretickým východiskům nebyl podán dostatečný důkaz účinnosti. Pomocná léčiva, mohou mít určitý protektivní efekt.
<b>Látky zvyšující neuronální metabolismus</b>	Nootropní farmaka (piracetam, pyritinol aj.) Dihydrované námelové alkaloidy a jejich deriváty (např. nicergolin)	U neurodegenerativních chorob je zjišťován neuronální hypometabolizmus, snížená funkce mitochondriálních dýchacích enzymů	Nebyla prokázána dostatečná účinnost u neurodegenerativních demencií. Nicergolin zlepšuje mikrocirkulaci a mírně zlepšuje acetylcholinergní dysfunkci.
<b>Prekurzory a stimulatory tvorby nervových růstových hormonů</b>	Cerebrolysin Estrogenní substituce u postklimakterických žen	U neurodegenerativních onemocnění je zjišťována snížená produkce nervových růstových hormonů (BDNF, NGF aj.) a jejich vazba na receptory typu Trk	U Cerebrolysinu neprokázána dostatečná účinnost. U estrogenní hormonální stimulace postklimakterických žen neprokázán léčebný efekt, protektivní efekt je sporný.
<b>Extractum ginkgo biloba</b>	EGb 761 a ostatní extrakty – obsah asi 60 farmakologicky účinných látek	Ovlivnění různých mechanismů neurodegenerace – vychytávání volných radikálů, antitrombotický efekt, zlepšení neuronálního metabolismu.	U neurodegenerativních demencií více studiemi prokázán mírný pozitivní efekt. Vhodné užití u počínajících demencií, jako doplněk léčby inhibitory cholinesteráz a memantinem.
<b>Nesteroidní antirevmatika</b>	Nesteroidní antirevmatika, procházející hematoencefalickou bariérou (kys. Acetylsalicylová, ibuprofen, nimesulid, coxiby aj.)	U Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění prokázán zánět, spouštěný v oblasti depozit patologických proteinů (beta-amyloidu aj.)	Epidemiologické studie prokazují určitý protektivní vliv proti Alzheimerově chorobě. Klinické studie zatím efekty neprokazují. Některá antirevmatika však také blokují tvorbu beta-amyloidu (R-flurbiprofen).
<b>Vitaminové přípravky</b>	Vitamin B 12 Koenzym Q 10 Kyselina listová	Bývá nalézána nižší koncentrace vit. B12 hl. u Alzheimerovy choroby. Koenzym Q 10 se účastní mitochondriálního metabolismu. Deficit kyseliny listové může vést k postižení kognitivních funkcí.	Nebyla prokázána terapeutická efektivita vitaminové substituce u neurodegenerativních demencií.
<b>Jiné potravní doplňky</b>	Omega-3 nenasycené mastné kyseliny	Jsou součástí neuronální membrány, představují prekurzory některých neurotransmitérů a neuromodulátorů, u naší populace deficitní (je zvýšený poměr omega-6/omega-3 nenasycených mastných kyselin).	Klinické studie dosud nepřinesly výrazné efekty, je třeba dalšího klinického ověřování.
<b>Inhibitory MAO-B</b>	Selegilin Rasagilin	U neurodegenerativních chorob dochází k zvýšené expresi monoaminoxidázy B typu. V důsledku toho je tvořeno větší množství volných kyslíkových radikálů.	Klinické studie nepotvrdily dostatečný klinický efekt u demencií neurodegenerativního původu.
<b>Intravenózní imunoglobuliny (IVIg)</b>	IVIg	Tvoří protilátky proti patologickým proteinům (beta-amyloid aj.)	Ve stadiu klinického zkoušení, zatím neověřený přístup.

antipsychotika 2. generace – především tiaprid. Při výskytu masivní psychotické symptomatiky je používán především risperidon nebo olanzapin, avšak tato antipsychotika mohou zvyšovat výskyt cévních mozkových příhod. Pokud se vyskytuje deprese nebo výrazná déle trvající úzkost, jsou používána především antidepressiva 3. generace typu selektivních inhibitorů reuptake serotoninu – sertralín, citalopram, S-citalopram, fluoxetin, paroxetin (nepoužívá se fluvoxamin), dále trazodon (především tam, kde je porucha spánku), antidepressiva 4. generace venlafaxin a mirtazapin, reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy A moclobemid. Nepoužívají se tricyklická antidepressiva 1. generace (např. amitriptylin, dosulepin) pro jejich anticholinergní efekty. Při výrazné úzkosti lze též použít buspiron, ale vyhýbáme se použití benzodiazepinových přípravků.

**Některé farmakoterapeutické přístupy v současnosti ověřované a pravděpodobně perspektivní:** Stežejní mechanismus neurodegenerace u Alzheimerovy choroby je zřejmě tvorba a ukládání beta-amyloidu (AB). Tato bílkovina, tvořící v extracelulárním prostoru mozkového kortexu základy neurodegenerativních ložisek – plak, vzniká z přirozeného transmembránově uloženého proteinu – amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Z APP jsou odštěpovány peptidy o délce do 39 aminokyselin enzymem alfa-sekretázou a v malé míře i delšími peptidy (40–42 AMK), následně enzymy beta- a gama-sekretázou (beta-peptidy či beta-amyloidové peptidy). Tyto peptidy jsou solubilní a mají své fyziologické úlohy, dosud ne zcela objasněné (tvorba dendritických spinů a tím nových synapsí). U Alzheimerovy choroby převažuje činnost beta- a gama-sekretáz nad alfa-sekretázami.

Uvolněný beta-peptid přestává být solubilní. Napřed se spojuje v krátké oligomery, které jsou velmi toxické (asi více, než AB uložený v plakách). Následně koaguluje v extracelulárním prostoru a tvoří základ plak, ve kterých začíná neurodegenerativní kaskáda (zánětlivá reakce s uvolněním interleukinů, volných radikálů a dalších působků zánětu, zánik neuronů i synapsí aj.). Proto jsou vyvíjeny anti-amyloidní terapeutické strategie, působící různými mechanismy na amyloidovou kaskádu: inhibicí beta-sekretáz (Famer et al., 2007; Christensen et al., 2007; McCologue et al., 2007), inhibicí a modulací gama-sekretáz (Aisen et al., 2008; Czir et al., 2007; Christensen et al., 2007; Kim, 2007; Townsend a Pratico, 2005; Walker a Rosen, 2006), stimulací alfa-sekretázové aktivity (Walker a Rosen, 2006), k blokádě oligomerace částec beta-peptidu (Aisen 2008; Walker a Rosen, 2006). Velká naděje je vkládána

**Tabulka 4.** Terapeutické prístupy, ktoré jsou v súčasnosti ověřované klinickými štúdiami u Alzheimerovy choroby a z nichž niektoré jsou potenciálne perspektívne

Terapeutický prístup	Přípravky	Racionále užítí	Průkaz účinnosti
<b>Antiomyloidní přístupy</b>			
<b>Stimulátory alfa-sekretázové aktivity</b>	Cerebrosterol Statiny?	Zamezení tvorby delších fragmentů beta-peptidu, ze kterého je vytvářen beta-amyloid	Probíhají klinické studie, Efekt sporný
<b>Blokátory beta-sekretáz</b>	Cerebrosterol	Zamezení tvorby delších fragmentů beta-peptidu, ze kterého je vytvářen beta-amyloid	Dobrá snášenlivost, probíhají klinické studie
<b>Blokátory gama-sekretáz</b>		Zamezení tvorby delších fragmentů beta peptidu, ze kterého je vytvářen beta-amyloid. Ovlivnění informačního buněčného systému NOTCH – nežádoucí efekty (ovlivnění imunity, krvetvorby aj.)	I přes klinickou účinnost vysoká toxicita
<b>Modulátory gama-sekretáz</b>	Tarenfluribil (R-flurizan)	Zamezení tvorby delších fragmentů beta peptidu, ze kterého je vytvářen beta-amyloid, bez rizika ovlivnění systému NOTCH	Perspektivní látka, probíhají klinické studie
<b>Blokátory oligomerace a polymerace beta-amyloidu</b>	Tramiprosat (Alzhemed) Colostrinin	Zamezení oligomerace beta-peptidu a tím tvorby vysoce neurotoxických oligomerů beta-amyloidu, zamezení tvorby depozit beta-amyloidu	Probíhají klinické studie, perspektivní přístup Zlepšení není delší než 36 měsíců
<b>Imunoterapie zaměřená proti beta-amyloidu</b>	Monoklonální protilátky proti beta-amyloidu, např. bapineuzumab	Zamezení tvorby a ukládání beta-amyloidu	Probíhají klinické studie, perspektivní přístup
<b>Látky, očišťující mozkovou tkáň od beta-amyloidu</b>	Monoklonální protilátky proti beta-amyloidu	Likvidace depozit beta-amyloidu	Probíhají klinické studie, perspektivní přístup
<b>Další přístupy</b>			
<b>Blokáda enzymu GSK3beta</b>	Lithium Memantin	Zamezení nebo snížení degradace intraneuronálního tau proteinu	Probíhají klinické studie V současnosti používán
<b>Zlepšení neuronálního metabolismu</b>	Dimebon	Efekt na zlepšení mitochondriálního oxidativního metabolismu? Inhibice fosfodiesteráz?	Probíhají klinické studie, dobrá snášenlivost, nízká toxicita
<b>Aplikace kmenových buněk</b>		Stimulace neurogeneze, náhrada zaniklých neuronů	Probíhají klinické studie, výsledky nejednoznačné
<b>Podávání curcuminu</b>	Curcumin – extrakt z koření curry	Více typů efektů – antioxidační efekt, pravděpodobně antiomyloidní efekt	Dobrá snášenlivost, klinické studie nejsou uzavřeny
<b>Aktivátory jadrových receptorů PPARgamma</b>	Rosiglitazon a jiná glitazonová antidiabetika	Zlepšení tolerance mozkové tkáň vůči inzulinu, která bývá u neurodegenerativních chorob zvýšena. Protizánětlivé efekty.	Klinické studie nejsou ukončeny

do imunoterapie zaměřené proti beta-amyloidu, zejména za použití monoklonálních protilátek (Holmes et al., 2008; Christensen et al., 2007; Kim et al., 2007; Vasilevko et al., 2007; Walker a Rosen, 2006). Toxicita beta-amyloidu pravděpodobně vede k aktivaci enzymu glykogen syntáza kináza 3<sub>beta</sub> (GSK3<sub>beta</sub>), který vede k hyperfosforylaci intraneuronálního tau proteinu, který je spojen s neuronálními mikrofibrilami. Degenerovaný tau protein pak tvoří párově heliakální filamenta, která představují substrát pro tvorbu tzv. neurofibrilárních tangles (uzlíčků, košíčků). Postižené neurony zanikají. Proto jsou vyvíjena farmaka inhibující činnost tohoto enzymu (Hooper, Killick a Lovestone, 2007; Walker a Rosen, 2006; Wang et al., 2007). Jsou vyvíjena farmaka, ovlivňující i další mechanismy obsažené v procesu neurodegenerace. Nadějný je např. Dimebon, působící asi více mechanismy, m. j. zlepšením mitochondriálního oxidativního metabolismu neuronů (Doody et al., 2008). Kurkumin, složka koření curry, má asi antiomyloidní efekty (Ringman et al., 2005). Nově zkoušených terapeutických strategií je ovšem

více a lze předpokládat, že některé z nich budou nadějně.

**Stručně k terapii častěji se vyskytujících non-alzheimerovských neurodegenerativních demencí:** Demence s echo tělisky se léčí stejným způsobem jako Alzheimerova choroba (především korové a kortikosubkortikální formy). Neefektivnější jsou inhibitory mozkových cholinesteráz. Parkinsonské demence rovněž příznivě reagují na podání inhibitorů mozkových cholinesteráz, zdravotní pojišťovny ČR hradí v této indikaci rivastigmin. Frontotemporální demence jsou velký terapeutický problém, neexistuje specifická farmakoterapie. Inhibitory cholinesteráz nebývají účinné (acetylcholinergní systém není u těchto demencí primárně postižen). Podávají se léčiva zvyšující centrální sérotoninergní aktivitu, především trazodon a selektivní inhibitory zpětného vychytávání sérotoninu.

**Nefarmakologické přístupy k léčbě demencí neurodegenerativního původu:** Nefarmakologické postupy tvoří integrální složku

léčby demencí. Používají se hlavně reedukační techniky, sloužící k posílení dosud zachovalých mentálních schopností (např. realitní terapie), dále techniky, sloužící k posílení sebevědomí pacientů a tím k zlepšení schopnosti učení a k zlepšení motivace (např. validizační terapie) (Brodaty, Green a Koschera, 2003; Caltagirone et al., 2005; Jiráček et al., 2006). Velmi významná je též práce s pečovateli pacientů, zpravidla nejbližšími příbuznými (De Vugt et al., 2004).

Vzniklo za podpory VZ MŠM 0021620849.

## Literatura

1. Aisen PS. Tarenfluribil: a shot on goal. *Lancet Neurology*, 2008; 7(6): 468–469.
2. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Z, Sun Z, Perdomo CA, Richardson C. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(5): 459–468.
3. Brodaty H, Green AI, Koschera A. Meta-Analysis of Psychosocial Interventions for Caregivers of People with Dementia. *Journ of Amer Geriatr Society* 51, 1–8, 2003.
4. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, Mecocci P, Padovani A, Pirfo E, Scapichio P, Semin U, Trabucchi M, Musico M, Italian

Association of Psychogeriatrics. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs & Aging* 2005; 22 Suppl. 1: 1–26.

5. Czirr E, Leuchtenberger S, Dorner-Ciossek C, Schneider A, Jucker M, Koo EH. Intensity to A $\beta$ 42-lowering Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gamma-secretase inhibitors is common among aggressive presenilin-1 mutations. *J Biol Biochem* 2007; 282(34): 24504–24513.

6. De Vugt ME, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I, Jolles J, Verhey FR. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? *Internat Journ of Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 85–92.

7. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurim SO, Seely L, Hung D, dimebon investigators. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 2008; 372: 207–215.

8. Famer D, Meaney S, Mousavi M, Nordberg A, Björkhem I, Crisby M. Regulation of alpha- and beta-secretase activity by oxysterols: cerebrosterol stimulates processing of APP via the alpha-secretase pathway. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2007; 359: 46–50.

9. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JAR. Long-term effects of A $\beta$ <sub>42</sub> immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *The Lancet*, 2008; 372: 216–223.

10. Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2007 Dec 18 [Epub ahead of print].

11. Christensen DD. Changing the course of Alzheimer's disease: Anti-amyloid disease-modifying treatments on the horizon. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9(1): 32–41.

12. Jiráček R, Koukolík F. Demence. *Neurobiologie, klinický obraz, terapie.* Galén, 2004, vydání 1.

13. Jiráček R, Borzová C, Konrád J, Franková V, Spousta S. Demence. In: *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II*, ed. Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P. InfoPharm, Praha, 2006: 22–37.

14. Kim J, Onstead L, Randle S, Price R, Smithson L, Zwisinski C, Dickson DV, Golde T, McGowan E. A $\beta$  inhibits amyloid deposition in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 2007; 27(3): 627–633.

15. McConlogue L, Buttini M, Anderson JP, Johnson-Wood R, Lee M, Zeller M, Liu W, Motter R, Sinha S. Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP transgenic mice. *J Biol Chem* 2007; 282(36): 26326–26334.

16. NICE guideline: CG42 Dementia; <http://guidance.nice.org.uk/cg42/niceguidance/pdf/English> (22. 4. 2009).

17. Peskind ER, Potkin SG, Pomara, OH BR, Graham SN, Olin JT, McDonald S, for the Memantine MEM-MD-10 Study Group. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24 week randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(8): 704–715.

18. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings J. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Res*, 2005; 2(2): 1–6.

19. Santa-Maria I, Hernandez F, Del Rio J, Morens FJ, Avila J. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Mol Neurodegener*, 2007; 2(1): 17.

20. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized, controlled trial. *JAMA*, Jan. 21, 2004; 291(3): 317–324.

21. Townsend K, Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The FASEB Journal*, 2005; 19: 1592–1601.

22. Vasilevko V, Xu F, Previti ML, Van Nostrand WE, Cribbs DH. Experimental investigation of antibody-mediated clearance mechanisms of amyloid in CNS of Tg-SwDI transgenic mice. *J Neurosci* 2007; 27(49): 13376–13383.

23. Walker LC, Rosen RF. Alzheimer therapeutics – what after the cholinesterase inhibitors? *Age and Ageing* 2006; 35(4): 332–335.

24. Wang JZm, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Kinases and phosphatases and tau sites involved in Alzheimer neurofibrillary degeneration. *Eur J Neurosci*, 2007; 25(1): 59–68.

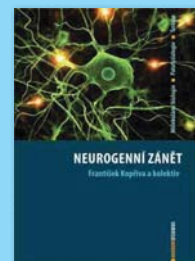
**doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.**

*Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha  
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2  
roman.jirak@vfn.cz*

## František Kopřiva a kol.: Neurogení záněť

Záněť je jednou ze základních odpovědí živého organismu na poškození, jeho správný průběh je pro zdraví zcela nezbytný. Medicína postupně objevovala různé druhy a typy zánětů. Nejdéle je známý klasický záněť charakterizovaný zmnožením neutrofilů, který je typický zejména pro infekce bakteriálního původu. Pro stavy s podílem alergické složky je typický záněť eozinofilní, který má klíčový význam např. u bronchiálního astmatu či alergické rýmy. Třetí formou zánětu je neurogení záněť. Přes svůj klíčový význam v řadě patologických stavů byl neurogení záněť dlouho předmětem hypotéz, teprve metody molekulární a buněčné biologie přinesly jeho plný popis a pochopení. Kniha našeho předního pneumologa a alergologa prof. MUDr. Františka Kopřivy, PhD., přináší jako první v českém písemnictví srozumitelný a přehledný výklad neurogeního zánětu od molekulárně biologických a patofyziologických principů až po praktické aplikace v terapii.

Maxdorf 2009, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-174-5, 248 s.



**Objednávejte na:** Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00, Praha 4, tel.: 00420 2 4101 1681, e-mail: knihy@maxdorf.cz

**www.maxdorf.cz**

Centrum pro kognitivní poruchy, I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno  
ve spolupráci se Sekcí kognitivní neurologie ČNS  
pořádá

## KURZ KOGNITIVNÍ PORUCHY A DEMENCE VII

Termín: 7.–8. 10. 2010

Místo konání: posluchárna I. neurologické kliniky LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Přihlášku na kurz s uvedením jména, příjmení, pracoviště a telefonu odešlete elektronicky na e-mailovou adresu: irena.rektorova@fnusa.cz  
Bližší informace budou včas umístěny na [www.kognice.cz](http://www.kognice.cz)