Болестта на Алцхаймер – какво ново във фармакотерапията?

П. Гатева[1, 2] и С.-Г. Панагис Мосхонас[2]

[1]Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София
[2]Медицински факултет, Софийски университет „Кл. Охридски"

Alzheimer's disease – what is new in the pharmacotherapy?

P. Gateva[1, 2], S.-G. Panagis Moshonas[2]

[1]Pharmacology and Toxicology Department, Medical University – Sofia
[2]Medical Faculty, Sofia University "Kl. Ohridski"

Резюме: Болестта на Алцхаймер (БА) е най-честата причина за деменция в световен мащаб. Лечението на това заболяване е важен и все още нерешен проблем. Съвременното лечение се основава на доказани патогенетични механизми, с което благоприятно се повлиява симптоматиката. Използват се инхибитори на ацетилхолинестеразата при по-леките до умерени форми и Memantine – при по-тежките. В статията са представени и по-важните кандидат-лекарства, които се изпитват в момента при пациенти с БА.

Ключови думи: болест на Алцхаймер, Memantine, инхибитори на ацетилхолин-естеразата

Адрес за кореспонденция: *Д-р Павлина Гатева, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет, ул. „Здраве" № 2, 1431 София, e-mail: pandreeva_gateva@yahoo.com*

Summary: Alzheimer's disease is the most prevalent cause for dementia worldwide. The treatment of this disease is an important and unresolved problem up to now. The modern treatment is based on proved pathogenetic mechanisms and thus favorably influences symptoms. Acetylcholinesterase in mild and moderate cases and memantine in severe cases are used. Important investigational candidate drugs for treatment of Alzheimer's disease are also discussed in the paper.

Key words: Alzheimer's disease, memantine, acetylcholinesterase inhibitors

Address for correspondence: *Pavlina Gateva, M. D., Pharmacology and Toxicology Department, Medical University, 2, Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: pandreeva_gateva@yahoo.com*

1. Болест на Alzheimer

Знам само едно нещо, че нищо не зная – Сократ

Болестта на Алцхаймер за пръв път е описана през 1906 г. от немския психиатър и невролог Alois Alzheimer [4] и по-късно е наречена на неговото име. Тя е нелечимо дегенеративно заболяване, продължаващо до края на живота, и представлява най-честата форма на деменция. Началото обикновено е подмолно. Болестта често се проявява клинично като смущение във висшите интелектуални функции, с промени в настроението и поведението. По-късно прогресивната дезориентация, загубата на паметта и афазията са признаци за значима кортикална дисфункция, а през следващите 5-10 години пациентът става напълно инвалидизиран, загубва говорната си функция и е неподвижен. Интеркурентна пневмония или други инфекции могат да доведат до летален изход.

Епидемиология

През 2006 г. болните от това заболяване в световен мащаб са 26.6 млн. и се прогнозира, че през 2050 г. ще достигнат един на всеки 85 души [37]. Честотата на БА нараства с възрастта, особено след 60-ата година. По-често БА настъпва спорадично, но при 5-10% от случаите има фамилна обремененост за заболяването. В общи линии пациентите рядко проявяват симптоматика преди 50-годишна възраст, макар че ранното начало може да се наблюдава при някои наследствени форми. БА засяга и двата пола, но Plassman и съавт. [28] установяват по-

висок риск за жените, което обясняват с по-голямата продължителност на живота. Афроамериканците имат два пъти по-висок риск да развият болестта, отколкото представителите на бялата раса [2]. По данни на Гражданско сдружение Алцхаймер – България, у нас има около 90-100 хил. болни, страдащи от различна форма на деменция, а тези с БА са 60-70 хил.

Етиология

Причините за появата на БА са неизвестни. Приема се, че еднопосочно действащи рискови фактори тригерират патофизиологичната каскада, която за десетилетия еволюира до разгръщане на пълната картина на БА. Идентифицирани са следните рискови фактори [10]: напреднала възраст, фамилна анамнеза, аполипопротеин Е епсилон-4-генотип, затлъстяване, инсулинова резистентност, съдови фактори, дислипидемия, хипертония, възпалителни маркери, синдром на Даун. Идентифицирани са и някои протективни фактори, като образование и интелектуални занимания [22].

Патофизиология

БА засяга три процеса, необходими за нормалната функция на неврона: комуникация, метаболизъм и репарация (възстановяване след увреждане). Последващата смърт на нервните клетки е причината за паметовия дефицит, личностните проблеми, затрудненията при елементарните ежедневни активности и всички останали компоненти на болестта. Микроскопски се установяват неврофибриларна дегенерация (дегенериралите неврофибрили образуват характерни сплетения – tangles) и сенилни плаки, описани още през 1907 г. от Alois Alzheimer, а макроскопски – цереброкортикална атрофия, засягаща главно асоциативните области на мозъка и по-специално медиалната част на темпоралния лоб.

Последните 15-20 год. бележат драматичен прогрес в разкриването на неврогенетичните и патогенетични механизми на БА. От биохимична гледна точка БА се разглежда като протеинопатия – заболяване, дължащо се на грешки в нагъването на белтъците [7], основно на А-бета и на тау-протеините.

Роля на амилоида

Още от времето на Alois Alzheimer е известно, че сенилните плаки се състоят от амилоид, обикновено в центъра на лезиите, заобиколен от дегенерирали неврони и реактивна глия.

Изследвания, направени върху фамилните форми на БА, показват, че акумулацията на пептида *β-amyloid, или Aβ,* в мозъка инициира верига събития, които имат за резултат морфологичните промени, характерни за БА и деменцията [8]. Този пептид произлиза от един по-голям мембранен протеин, наречен амилоид-прекурсорен протеин (*APP, или АПП*). Той се разцепва от два ензима – α- и γ-секретази, и този процес предотвратява формирането на Aβ. Алтернативно той може да се разцепи от β-APP разцепващ ензим и γ-секретаза, което води до получаване на Aβ. Формирането и акумулирането на Aβ настъпват бавно и с напредване на възрастта. Мутации в APP или в компонентите на γ-секретазата (пресенилин-1 или пресенилин-2 съотв.) водят до ранна поява на фамилната форма на БА, съпроводена с увеличено кумулиране на Aβ [35]. БА се появява при почти всички индивиди с тризомия 21 (Down syndrome). 21-вата хромозома съдържа гена, който кодира APP [25].

Като допълнителен етиологичен фактор на типичната спорадична форма на БА се приема един аполипопротеин, наречен ε4 (Apo E4), който се свързва с почти 30% от случаите на БА и за който се приема, че едновременно увеличава риска и намалява възрастта на поява на заболяването [34]. Apo E4 допринася за отлагането на Aβ, но механизмът не е напълно изяснен.

Напоследък е открит и друг ген, наречен SORL1, който също се свързва с късната поява на БА [32]. Този ген кодира невронален рецептор за аполипопротеин Е, наречен сортинил-свързан рецептор. Дефицитът на протеина SORL1 води до промени в интрацелуларните процеси, свързани с APP, затваряйки го в компартмент, където Aβ пептидът се генерира чрез ензимно разцепване и това води до повишено количество на този патогенен пептид.

Кумулирането на Aβ има различни ефекти върху невроните и невроналната функция. Малки агрегати на Aβ могат да променят невротрансмисията и всъщност агрегатите са токсични за невроните и техните синаптични бутони. По-големи отлагания под формата на плаки също предизвикват невронална смърт, както и локален възпалителен процес, който води до клетъчно увреждане, и следователно може да промени интеррегионалната комуникация, поради механичните увреди в аксоните и дендритите.

Роля на тау-протеина

Макар и много популярна, амилоидната хипотеза не се възприема от всички автори. Някои обръщат специално внимание на Тау-протеините, открити през 1975 г. [36]. Тау-протеините представляват стабилизирани микротубули. Наличието на Aβ води до хиперфосфорилиране на

микротубул-свързващ протеин *тау* в невроните. При повишена степен на фосфорилиране, тау се преразпределя в неврона от аксона в дендритите и невроналното тяло и агрегира, формирайки сплетения. Този процес има за резултат невронално увреждане и клетъчна смърт. Анатомичното разпределение на тези промени е отговорно за клиничните прояви на болестта.

Други патофизиологични процеси от значение за БА

В литературата се обсъждат още и следните патологични процеси, имащи значение за БА: грануловаскуларна дегенерация и увреждане на невропила, холинергична дисфункция, оксидативен стрес, възпалителни реакции, ефекти на плазмения клъстеринг, ефекти на пресенилините, ниски нива на естрогените, инсулинова резистентност.

2. Лекарства, които се използват в клиничната практика

Интелектът поражда много въпроси и никакви отговори – Адам Смит

Терапевтични подходи

Вероятно някой ден терапевтичните подходи при БА ще включват както симптоматична терапия, така и терапия, модифицираща хода на болестта. Засега обаче разполагаме само със симптоматично лечение, с което се модулират невротрансмитерите – ацетилхолин или глутамат (фиг. 1). Стандартното лечение се провежда с холинестеразни инхибитори и парциални антагонисти на N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите.

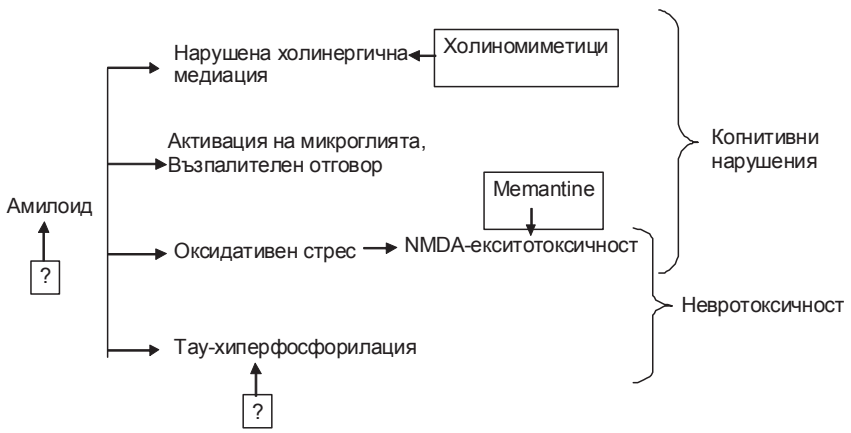
Според степента на тежест на симптомите на заболяването се различават лекарствени продукти, които се прилагат при лека до умерена форма на БА, и такива, които се прилагат при умерена до тежка форма на БА.

а) Лекарства, прилагани при умерена до тежка форма БА

Глутаматната невротрансмисия като таргет при лечението на БА

Глутаматът (Glu) е основният възбуден невротрансмитер в човешкия главен мозък. Почти 70% от всичките синапси в ЦНС използват глутамат. Той е необходим за редица физиологични процеси, като обучение, памет, възприемане и двигателна функция [23]. Повишените нива на глутамат обаче са невротоксични. Глутаматът активира различни класове йонотропни и метаботропни глутаматни рецептори. Един подтип йонотропен глутаматен рецептор е NMDA –рецептор, който регулира глутамат-зависимите канали, силно пропускливи за Ca^{2+}. При покой NMDA рецепторните канали не позволяват Ca^{2+} инфлукс, тъй като се блокират от Mg^{2+}. Мембранната деполяризация освобождава магнезиевата блокада, позволявайки Ca^{2+} инфлукс. При физиологични условия концентрацията на глутамат в синапса е около 1 микромол. Хроничната активация на NMDA-рецепторите дори и от нормални концентрации глутамат се приема за патологично явление и водещ фактор за предизвикване на невротоксичност поради свръхнатоварване на невроните с Ca^{2+}. Този факт поддържа хипотезата, че абнормната глутаматергична активност играе роля в патогенезата на БА [16].

Memantine (3,5-dimethyladamantane-1-amine) е некомпетитивен антагонист на NMDA рецепторите. Съществуват лекарствени продукти с различни наименования, съдържащи като активна съставка мемантин, а именно **Axura, Akatinol, Namenda, Ebixa, Abixa, Memox**. В България засега няма разрешен лекарствен продукт, съдържащ Memantine. Прилага се орално и се метаболизира в черния дроб (< 10% от лекарството), показва отлична бионаличност (~ 100%) и има ренална екскреция. Плазменият полуживот на мемантина е 60-100 ч [24].



Фиг. 1. Утвърдените терапевтични стратегии при лечение на БА. С ? са представени местата на вероятни бъдещи нови лекарства

Memantine се свързва с NMDA рецептор с по-висок афинитет от Mg^{2+} и така се инхибира продължителният инфлукс на Ca^{2+} в неврона, който причинява невронална токсичност. Memantine притежава редица важни фармакологични свойства, които го различават от другите NMDA антагонисти. Той има *нисък до умерен афинитет* спрямо NMDA рецептор и показва силни *потенциалзависими блокиращи каналите* характеристики (примерно 10 микромола мемантин предизвикват 77% NMDA блок при потенциал -70 mV, обаче не афектира NMDA рецептора при потенциал +70mV) [18]. Memantine *се освобождава много бързо* от NMDA рецептора след свързване с него (off-rate or Koff; за мемантин Koff = 0,2/sec) и има *висок терапевтичен индекс* (IC50 = 3 μM). Поради тези му свойства **организмът показва добър толеранс спрямо него.** Допълнително Memantine не повишава допаминовата производителност в префронталния кортекс. Липсата на допаминовото освобождаване, индуцирано от мемантина, подпомага по-ефективното толериране на мемантина при терапевтични дози, тъй като се приема, че допаминът допринася за психомиметични ефекти, които се наблюдават при прилагане на дисоциативните анестетици. Memantine действа и като агонист на D2 допаминов рецептор [20].

Поради добрия толеранс спрямо него при прилагането на мемантин много рядко се наблюдават нежелани лекарствени реакции, което всъщност е важно негово предимство [31]. Нежеланите ефекти включват объркаост, виене на свят, главоболие, безсъние, ажитираност и халюцинации. По-рядко се наблюдават повръщане, тревожност, хипертония, цистит и повишено либидо. При пациенти с мултиплена склероза мемантинът индуцира обратими неврологични смущения. Макар че са редки, екстрапирамидни нарушения е възможно да настъпят, особено при пациенти в млада възраст.

б) Лекарства, приложени при лека до умерена форма на БА

Choline-leakage хипотеза

Съществува хипотеза, че повишената концентрация на β-амилоида (Aβ) в мозъчната тъкан индуцира повишено излизане (leakage, изтичане) на холин извън холинергичните неврони, понижавайки следователно интрацелуларната концентрация на холина [7]. Тази хипотеза се основава на факта, че β-амилоидът предизвиква генериране на йонен поток с посока към екстрацелуларното пространство в PC12 клетките и на наблюдението, че пациентите с БА имат понижени интрацелуларни концентрации на холин, въпреки повишената степен на складирането на холина в холинергичните неврони. Поради съществуване на зависимост между интрацелуларната концентрация на холина и синтеза на ацетилхолина (АХ) екстрацелуларният „leakage" на холина води до понижаване на концентрацията на АХ. Движение по посока на електрохимичния градиент е причината, поради която този „leakage" на холин е с посока към екстрацелуларното пространство. Интрацелуларната концентрация на холин е много пъти по-висока от екстрацелуларната благодарение на клетъчния мехнизъм на активен транспорт на холина.

Намалението на ацетилхолиновата концентрация има 2 ефекта: води до повишен синтез на APP в церебралния кортекс и благоприятства преработката на APP по β-амилоиден път [27]. И двата ефекта водят до повишаване на концентрацията на β-амилоида, отговарящо на намалена концентрация на АХ. Допълнително това понижаване на концентрацията на АХ води до още по-засилен синтез на β-амилоид, а това отново – до понижаване на АХ и така се образува положителна обратна връзка (positive feedback) между тях, водеща до значимо намаление на АХ. Инхибирането на ензима ацетилхолинестераза има като резултат поддържане на интрацелуларните нива на АХ посредством инхибиране на допълнителното му разграждане в синапсите.

Galantamine: Представлява алкалоид ($C_{17}H_{21}NO_3$), получаван от растенията Galanthus nivalis, Lycoris radiata и Galanthus woronowii или синтетично. Представлява обратим ацетилхолинестеразен инхибитор (АХЕ инхибитор). Като лекарствен продукт galantamine е известен с много търговски наименования: **Nivalin, Razadyne, Razadyne ER, Reminyl, Lycoremine.** Прилага се орално под формата на таблетки, капсули и разтвор.

Galantamine се резорбира бързо и напълно и показва линейна фармакокинетика. Изключително добре се резорбира от устната лигавица, с абсолютна орална бионаличност между 80 и 100%. Има 7 h плазмен полуживот и сравнително слабо се свързва с плазмените белтъци (около 18% от лекарството). Почти 75% от въведената доза галантамин се метаболизират в черния дроб.

В неговия метаболизъм участват чернодробните ензими CYP2D6 и CYP3A4 [15]. При едновременно прилагане с Paroxetine (силен инхибитор на CYP 2D6) или с Ketoconazole (силен инхибитор на CYP 3A4) концентрацията му се повишава съответно с 40% и с 30%. Има ренална (95% от дозата, от които 32% са в непроменена форма) и стомашно-чревна (около 7%) екскреция.

Механизмът на действие на Galantamine се обуславя от обратимото блокиране на ензима ацетилхолинестераза, което води до натрупване на ендогенен АХ, чрез което се реализират непре-

ките холиномиметични ефекти на галантамина: улесняване провеждането на нервните импулси в холинергичните синапси в ЦНС, ВНС и нервно-мускулните синапси. Така се поддържа концентрацията на АХ в синапсите, което има голямо значение като ефект против холин „leakage" механизма. Освен това Galantamine алостерично потенцира ефектите на никотиновите рецептори, повлиява не само холинергичната трансмисия, но и невротрансмитерните системи на моноамините, глутамата и гама-аминомаслената киселина посредством алостерични механизми [1].

Galantamine съдържа третичен азотен атом, поради което преминава през кръвно-мозъчната бариера и засилва възбудните процеси в ЦНС. В малки дози подобрява процесите на обучението и паметта. Прилага се също и след преболедуване от полиомиелит, при myasthenia gravis, неврити, прогресивна мускулна дистрофия, детски церебрални парализи, олигофрения.

Основните *нежелани ефекти* на Galantamine са гадене, повръщане и повишено слюноотделяне поради усилване на тонуса и перисталтиката на гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт, изпотяване, брадикардия. Противопоказан е при бронхиална астма, епилепсия, брадикардия, сърдечна декомпенсация.

Rivastigmine. Представлява обратим холинестеразен инхибитор, който инхибира неселективно бутирилхолинестераза, както и ацетилхолинестераза – (*S*)-*N*-Ethyl-*N*-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl carbamate. Ниското молекулно тегло и амфипатичната природа (притежава липофилни и хидрофилни свойства) са важни свойства на ривастигмина, които позволяват на лекарството лесно да преминава през кожата, да навлиза в кръвообращението и да преодолява кръвно-мозъчната бариера.

Прилага се орално и трансдермално, чрез трансдермална терапевтична система [25]. При орално приложение Rivastigmine се резорбира добре, с бионаличност 40%. До максимална доза от 12 mg дневно фармакокинетиката е линейна, което обаче не се наблюдава при по-големи дози. Пиковата плазмена концентрация се наблюдава около час след прилагането, а около 40% от лекарството се свързват с плазмените белтъци. Има уринна екскреция и плазмен полуживот 1,5 h. Метаболизира се в черния дроб чрез хидролиза от ензима ацилхолин ацилхидролаза без участието на чернодробните CYP450 изоензими [26]. Инхибира неселективно мозъчната ацетилхолинестераза и така подобрява свързаната с обучението и паметта холинергична медиация в мозъчната кора и хипокампа. Предотвратяването на намаляване на концентрацията на АХ нарушава положителната обратна връзка и така се забавя синтезът на β-амилоида, следователно и формирането на амилоидни плаки. *Нежеланите ефекти са главно повръщане и гадене*, които се наблюдават порядко при използване на трансдермалната лекарствена форма.

Donepezil. Представлява действащ върху ЦНС обратим ацетилхолинестеразен инхибитор (*RS*)-2-[(1-benzyl-4-piperidyl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one). Прилага се орално, има много добра орална бионаличност (100%) и преминава лесно кръвно-мозъчната бариера поради неговия третичен азотен атом. Плазменият му полуживот е около 70 h, така че е възможно да се прилага веднъж на ден.

Свързва се силно с плазмените белтъци (около 96% от преминалото в плазмата лекарство) и има уринна екскреция [33]. Понякога се прилага в комбинация с Memantine, като тази комбинация подобрява съзнанието и поведението при пациенти с БА. Donepezil се използва и за лечение на когнитивни нарушения, които се наблюдават при мултиплена склероза, синдром на Down и CADASIL (церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия), след коронарен bypass, при шизофрения, подобрява говора при деца с аутизъм. Въпреки че се толерира по-добре от останалите подобни на неговото действие лекарства, при приложението му е възможно да се наблюдават нежелани ефекти, които включват *брадикардия, гадене, диария, анорексия, абдоминални болки, пристъпи на мания.*

Tacrine. Това е първият холинестеразен инхибитор, въведен в практиката за лечение на БА (1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine) [21]. Инхибира неселективно ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата. Той действа също и като хистамин-N-метилтрансферазен инхибитор. Прилага се орално и се резорбира много слабо (орална бионаличност 2,4-36%). Свързва се слабо с плазмените белтъци (55%). Екскретира се с урината. Метаболизира се главно в черния дроб чрез хидроксилиране от CYP450 и се образува метаболит 1-хидрокситакрин (велнакрин), който е активен. Има плазмен полуживот 2-4 часа. Показва слаб подобряващ ефект върху нарушенията в съзнанието, деменцията и другите симптоми на БА. Малката му бионаличност налага четирикратно дневно дозиране и следователно има повишен риск от поява на нежелани ефекти – *гадене, диария, уринна инконтиненция, повръщане, диафореза, обилна саливация, брадикардия, хепатотоксичност, колапс, хипотония.* Заради нежеланите му ефекти сега е изместен от по-новите представители от тази група.

Разрешените в България лекарствени продукти, представляващи антихолинестеразни средства за лечение на БА, са дадени в табл. 1.

Таблица 1

Международно наименование	Лекарствени форми	Търговско наименование
Donepezil	филмирани таблетки, таблетки, диспергиращи се в устата	Aldemiz, Alzepil, Aricept, Aripezile, Cognezyl, Dorizol, Dentap, Donecept, Donectil, Donesyn, Yasnal
Galantamine	капсули с удължено освобождаване, ампули, таблетки	Galsia SR, Nivalin
Rivastigmine	капсули, перорален разтвор	Ridaxin, Ristidic, Rivastigmine Synthon

3. Лекарства, които се изследват клинично в момента

Самото знание е сила – Цицерон

Клинични изследвания, в които свойствата на участващите химични вещества се изследват с цел повлияване, подобряване, а в оптимален случай и елиминиране на симптомите на болестта на Alzheimer, се правят почти ежедневно.

Varenicline. Представлява парциален агонист на $\alpha_4\beta_2$-субтип никотинов рецептор на ацетилхолина и пълен агонист на α_7-рецептори (7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6*H*-pyrazino (2,3-h)(3) benzazepine). Използва се за отказване от тютюнопушене [17]. Прилага се орално, слабо се свързва с плазмените белтъци (< 20%), има 24 часа плазмен полуживот и уринна екскреция (81-91% в непроменена форма). Малка част от него (< 10%) се метаболизира в черния дроб, където се глюкуронира, окислява или превръща в хексоза [6]. Неговите холиномиметични свойства са водещата причина да бъде изследван като лекарство за БА. Нежеланите ефекти при прилагане на Varenicline са гадене, главоболие, безсъние, констипация, абдоминални болки, депресия и склонност към самоубийство. Завършена е фаза II на клинично изпитване на Varenicline при пациенти с БА [14], резултатите от което все още се обработват.

ST101. Проучването на това кандидат-лекарство също е във фаза II [11]. Изследва се свойството му да подобрява съзнанието и допълнително да предотвратява кумулирането на β-амилоидни отлагания в мозъка при пациенти с БА.

Exenatide. Представлява инкретиномиметик, синтетичен екзендин-4, който се използва за лечение на захарен диабет тип 2. Лекарството се инжектира подкожно, има 2,4 часа плазмен полуживот и уринна екскреция. Exenatide е хормон, който се изолира за първи път от слюнката на Gila monster (вид гущер). Биологичните му свойства са подобни на човешкия глюкагоноподобен пептид-1. Приема се, че ефективно предпазва невроните от увреждания, индуцирани от БА. Проучванията на ефектите му при болни с БА също са във фаза II [12].

Естрогените имат множество благоприятни ефекти върху мозъка, включващи подобряване на мозъчния кръвоток, повишаване на глюкозния транспорт и метаболизъм и стимулиране на регенерацията на увредените неврони [19]. При жени, които са в менопауза и приемат орални контрацептиви, съдържащи естрогени, се наблюдава значително подобряване на паметта. Тези жени имат и намален риск за деменция. Има обаче и проучвания, които не успяват да докажат потенциално благоприятен ефект на естрогените върху когнитивната функция при болни с БА [30]. Засега ролята на естрогенната терапия остава недоказана [13].

MAO-B инхибитори. Инхибиторите на моноаминооксидаза-B, Selegiline и Rasagiline, се изследват като потенциални лекарства за лечение на БА [38], тъй като при пациенти с това заболяване се наблюдава намаляване на концентрацията на норадреналина в locus ceruleus, а се повишава концентрацията на MAO-B. Ефекти на MAO-B инхибиторите като подобряване на паметта, вниманието и социалната интеракция, както и потискане на тревогата и депресията, се доказват във фаза II на клинични изпитвания. Комбинацията на Selegiline и витамин E (2000 UI/ден) забавя прогресията на БА, но при прилагане на витамин E в дози > 400 UI/ден при индивиди с кардиоваскуларни заболявания има увеличен морбиден риск [3].

Заключение

До този момент не съществува лекарство, което да спре или да обърне хода на БА. Засега утвърдената терапия е само симптоматична – инхибитори на ацетилхолин-естеразата, Memantine. Това, както и фактът, че БА е социално значимо заболяване, с висока цена за пациента, неговите близки и за цялото общество, обуславят интензивните проучвания в търсене на терапия, модифицираща хода на болестта.

Библиография

1. A g o , Y. et al. Pharmacological aspects of the acetylcholinesterase inhibitor galantamine. – J. Pharmacol. Sci., 116, 2011, № 1, 6-17.
2. A l z h e i m e r ' s Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. – Alzheimers Dement., 6, 2010, № 2,158-194.
3. A m e s , D. et C. Ritchie. Antioxidants and Alzheimer's disease: time to stop feeding vitamin E to dementia patients? – Int. Psychogeriatr., 19, 2007, № 1, 1-8.
4. B e r c h t o l d , N. C. et C. W. Cotman. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. – Neurobiol. Aging, 19, 1998, № 3, 173-189.
5. E m r e , M. et al. Drug profile: transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease. – CNS Neurosci. Ther., 16, 2010, № 4, 246-253.
6. F a e s s e l , H. M. et al. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. – Clin. Pharmacokinet., 49, 2010, № 12, 799-816.
7. E h r e n s t e i n , G., Z. Galdzicki et G. D. Lange. The choline-leakage hypothesis for the loss of acetylcholine in Alzheimer's disease. – Biophys. J., 73, 1997, № 3, 1276-1280.
8. H a r d y , J. et D. Allsop. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. – Trends Pharmacol. Sci., 12, 1991, № 10, 383-388.
9. H a s h i m o t o , M. et al. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. – Neuromolecular Med., 4, 2003, № 1-2, 21-36.
10. A n d e r s o n , H. S. et al. Alzheimer Disease. Updated, May 6, 2011. http://emedicine.medscape.com/article/1134817
11. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00842816
12. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01255163
13. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00066157
14. http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00744978
15. H u a n g , F. et Y. Fu. A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of galantamine, a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, in healthy subjects and patients. – Curr. Clin. Pharmacol., 5, 2010, № 2, 115-124.
16. H y n d , M. R., H. L. Scott et P. R. Dodd. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. – Neurochem. Int., 45, 2004, № 5, 583-595.
17. C o c o r e s , J. A. Varenicline and Alzheimer's Disease. – Psychiatry (Edgmont), 4, 2007, № 12, 23-24.
18. G i l l i n g , K. E., C. Jatzke et C. G. Parsons. Agonist concentration dependency of blocking kinetics but not equilibrium block of N-methyl-D-aspartate receptors by memantine – Neuropharmacology, 53, 2007, № 3, 415-420.
19. K e s s l a k , J. P. Can estrogen play a significant role in the prevention of Alzheimer's disease? – J. Neural. Transm., 62, 2002, Suppl., 227-239.
20. K o t a N a k a y a et al. Pharmacological characterizations of memantine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response in mice: Involvement of dopamine D2 and 5-HT2A receptors. – Behav. Brain Res., 218, 2011, № 1, 165-173.
21. K r i s t a , L. L., R. D. Rajaram et N. Herrmann. Therapy for Alzheimer's disease: how effective are current treatments?: Cholinesterase inhibitors: efficacy and tolerability. Posted: 06/04/2009. – Ther. Adv. Neurol. Disorders, 2, 2009, № 3, 163-180.
22. M c D o w e l l , I. et al. Mapping the connections between education and dementia. – J. Clin. Exp. Neuropsychol., 29, 2007, № 2, 127-141.
23. M c E n t e e , W. et T. Crook. Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. – Psychopharmacology, 111, 1993, № 4, 391-401.
24. M i n g - Y a n L i u et al. Pharmacokinetics of single-dose and multiple-dose memantine in healthy chinese volunteers using an analytic method of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. – Clin. Ther., 30, 2008, № 4, 641-653.
25. A l v a r e z , N. et al. Alzheimer Disease in Down Syndrome. Updated: Mar 29, 2011. http://emedicine.medscape.com/article/ 1136117-overview
26. O n o r , M. L., M. Trevisiol et E. Aguglia. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. – Clin. Int. Aging, 2, 2007, № 1, 17-32.
27. P a r r i , R. H. et T. K. Dineley. Nicotinic acetylcholine receptor interaction with beta-amyloid: molecular, cellular, and physiological consequences. – Curr. Alzheimer Res., 7, 2010, № 1, 27-39.
28. P l a s s m a n , B. L. et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. – Neuroepidemiology, 29, 2007, № 1-2, 125-132.
29. R o b i n s o n , D. M. et G. M. Keating. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. – Drugs, 66, 2006, № 11, 1515-1534.
30. M u l n a r d , R. A. et al. Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease. – JAMA, 283, 2000, № 8, 1007-1101.
31. B a b a i , S., P. Auriche et H. Le-Louët. Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: Analysis of the French pharmacovigilance database Alzheimer's and Dementia, Vol. 5, 2009, Issue 4, Suppl. 1, P337.
32. S c h e r z e r , C. R. et al. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease. – Arch. Neurol., 61, 2004, № 8, 1200-1205.
33. S e l t z e r , B. Donepezil: an update. – Exp. Opin. Pharmacother., 8, 2007, № 7, 1011-1023.
34. S t r i t t m a t t e r , W. J. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 1993, № 5, 1977-1981.
35. W a r i n g , S. C. et R. N. Rosenberg. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. – Arch. Neurol., 65, 2008, № 3, 329-334.
36. W e i n g a r t e n , M. D. et al. A protein factor essential for microtubule assembly. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1975, № 5, 1858-1862.
37. W o r l d population prospects: the 2006 revision, highlights. Working Paper No. ESA/P/WP.202. Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations. 2007. http://un.org/esa/population/publications/wpp2006/WPP2006_ Highlights_rev.pdf. Retrieved 2008-08-27
38. Y o u d i m , M. B. The path from anti Parkinson drug selegiline and rasagiline to multifunctional neuroprotective anti Alzheimer drugs ladostigil and m30. – Curr. Alzheimer Res., 3, 2006, № 5, 541-550.

Постъпил за печат на 4 юли 2011 г.