

NOI PERSPECTIVE FARMACOLOGICE ÎN TERAPIA BOLII ALZHEIMER

O. Băjenaru, C. Tiu, C. Panea, F. Antochi*

REZUMAT

Demența Alzheimer constituie o problemă majoră de sănătate publică în toate țările dezvoltate. Deși există un volum enorm de date acumulate din cercetările privind etiopatogenia acestei maladii, mecanismele ei sunt încă departe de a fi elucidate. Una dintre consecințele acestui fenomen este și existența unor mijloace limitate de tratament. Pornind de la mecanismele fiziopatologice identificate în îmbătrânirea normală și patologică, în primul rând de la constatarea alterărilor funcției unor sisteme de neurotransmițători (colinergic, monoaminergic, glutamatergic) și de la identificarea unor verigi patogenice care duc la moartea neuronală (în care ionul de calciu joacă un rol important) s-au realizat o serie de studii experimentale și clinice care au identificat unele posibilități terapeutice care duc la ameliorarea temporară și limitată a bolnavilor cu forme de demență ușoară și medie, în special în planul tulburărilor cognitive și comportamentale: anticolinesterazice centrale, inhibitori centrali ai MAO_B, modulatori ai transmisiei glutamatergice, blocanți ai canalelor de calciu cu acțiune centrală.

Cuvinte cheie: boala Alzheimer, perspective farmacoterapeutice

ABSTRACT

New drugs in Alzheimer disease therapy

Alzheimer's disease is a major problem of public health in the developed countries. Though, there is an enormous quantity of data concerning the etiopathogeny of this disease, its mechanisms are still far to be elucidated. One of the consequences of this phenomenon is the availability of limited therapeutic possibilities. Taking into account the identified mechanisms of the normal and pathologic cerebral aging, particularly the impairment of the structure and function of certain neurotransmitter systems (cholinergic, monoaminergic, glutamatergic) and the presence of some events leading to neuronal death (the Ca²⁺ ion being an important factor), a series of experimental and clinical trials analyze the efficacy of some drugs which have demonstrated certain, temporary and limited, good results on the evolution of cognitive and behavioral troubles in the patients with mild dementia: central anticholinesterasics, central inhibitors of MAO_B, modulators of glutamatergic transmission, central acting blocking agents of calcium-channels.

Key words: Alzheimer's disease, therapeutic possibilities.

Boala Alzheimer, cea mai comună formă de demență a adultului, constituie o problemă majoră de sănătate și socioeconomică, a cărei importanță va crește odată cu alungirea speranței de viață și creșterea numărului de persoane vârstnice în populația generală. Aproximativ 10% dintre indivizii în vârstă de peste 65 de ani și aproximativ de 50% dintre persoanele care ating vârsta de 85 de ani au, probabil, boala Alzheimer (1). Cauza demenței Alzheimer rămâne necunoscută. Există, totuși, un volum din ce în ce mai mare de date care sugerează o **condiționare genetică**, având drept consecință apariția unor modificări structurale și biochimice la nivelul scoarței cerebrale. Cercetările din ultimul deceniu au abordat multiple aspecte patologice implicate în geneza acestei maladii, fără însă ca în prezent să existe posibilitatea unei demonstrații coerente a relațiilor între toate aceste verigi patogenice, care vizează diferite compartimente ale parenchimului cerebral, alterări ultrastructurale neuronale, alterări vasculare, formarea excesivă de plăci neuritice, depunerea de amiloid, alterări biochimice.

Pe baza acestui mare volum de date, în ultimii ani s-a încercat și găsirea unor soluții terapeutice, care să amelioreze evoluția acestor bolnavi, în sensul fie al blocării unor dintre mecanismele patogenice cunoscute în prezent, fie al ameliorării simptomatice, în planul tulburărilor psihoorganice care însoțesc exprimarea clinică a bolii.

Cea mai mare parte a acestor încercări terapeutice pornesc de la alterările biochimice identificate în creierul bolnavilor cu demență Alzheimer, care vizează în principal sistemele de neurotransmisie colinergice, noradrenergice, glutamatergice și somatostatinerigice, de la nivelul encefalului. Pe baza acestor cunoștințe s-au elaborat o serie de strategii neuropsihofarmacologice care trebuie asociate strategiilor terapeutice psihosociale.

Cea mai constantă modificare biochimică observată în demența Alzheimer constă în **reducerea activității colinacetiltransferazei cerebrale (CAT)**, reflectând o pierdere precoce și selectivă a neuronilor colinergici. Această observație, corelată cu o multitudine de studii clinice, a generat apariția unei ipoteze colinergice care să explice declinul cognitiv al acestor bolnavi (dar și cel întâlnit în procesele de îmbătrânire cerebrală fiziologică). Pe această bază patogenică au apărut sau sunt în curs de apariție, o serie de substanțe medicamentoase care să amelioreze funcția sistemelor colinergice.

Din această clasă de medicamente cel mai mult folosit până în prezent este **tacrine-hidrocloridul (Cognex)**. Această substanță este un inhibitor reversibil al acetilcolinesterazei cu acțiune centrală. S-au realizat numeroase studii multicentrice dublu-orb care au evaluat eficiența acestei substanțe în boala Alzheimer (2, 3). Tratamentele pe termen lung la pacienții alzheimerieni cu

*Conf. dr. Ovidiu Băjenaru, dr. C. Tiu, dr. C. Panea, dr. F. Antochi, Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar, București

demență de intensitate ușoară și medie au evidențiat ameliorări ale memoriei și funcțiilor cognitive. Față de valorile de bază, evaluările după 13 luni de tratament cu tacrine au arătat că efectele pozitive pot fi încă prezente la unii pacienți, dar cu mențiunea că eficiența sa scade în timp la doze constante, efect ce ar putea fi contrabalansat temporar prin creșterea dozelor (4). Avantajele acestui tip de tratament ar consta deci într-o scădere a ratei de progresie a tulburărilor cognitive, comparativ cu bolnavii netratați, în schimb răspunsurile individuale sunt destul de variabile, iar uneori pot să apară reacții secundare semnificative (la cel puțin 5% dintre pacienții tratați), precum: creșterea transaminazelor serice, greață și/sau vărsături, diaree, dispepsie, mialgii, anorexie, ataxie (5, 6).

Având în vedere aceste considerente, în prezent se desfășoară numeroase cercetări de identificare a noi substanțe cu acțiune anticolinesterazică centrală care ar putea fi folosite la bolnavii alzheimerieni, urmărindu-se creșterea eficienței acestora precum și diminuarea efectelor secundare.

O astfel de substanță utilizată în studii clinice, care conform evaluărilor actuale ar urma să fie introdusă în circuitul comercial în următorii 2 ani, este un alt inhibitor de acetilcolinesterază denumită **metrifonat** (7).

O altă cale de abordare farmacologică a terapiei maladiei Alzheimer pornește de la constatarea că la acești pacienți s-au observat tulburări structurale și funcționale ale sistemelor monoaminergice centrale care au fost corelate la rândul lor cu tulburări psihoorganice manifeste clinic. Aceste premise au determinat utilizarea într-o serie de studii clinice a unei substanțe cu activitate de inhibitor de monoaminoxidază tip B: **selegiline** (1 - deprenyl), această substanță fiind utilizată de mai mulți ani în tratamentul unei alte maladii neurologice, boala Parkinson, pentru efectele sale indirecte dopaminergice dar și pentru calitățile sale neuroprotectoare. Selegiline inhibă activitatea MAO_B la doze mici (10 mg/zi), ceea ce antrenează o accentuare a funcțiilor neurotransmițătorilor monoaminergici. Eficiența acestui tratament în ameliorarea tulburărilor cognitive și comportamentale ale pacienților cu boala Alzheimer a fost testată în cel puțin 17 studii clinice controlate, dintre care 8 dublu-orb, incluzând un număr de 709 pacienți, urmăriți pe perioade între 4 săptămâni și 6 luni. În 15 dintre aceste studii (respectiv în 7 dintre studiile dublu-orb) s-au constatat efecte favorabile asupra simptomatologiei menționate. Aceste rezultate încurajatoare au determinat continuarea studiilor clinice, pe termen mai îndelungat, justificate nu numai de ameliorarea simptomatică temporară a bolnavilor urmăriți, dar și de argumentele care sugerează efectele neuroprotectoare ale selegilinei împotriva factorilor neurotoxici endogeni care participă la realizarea fenomenului de moarte neuronală (radicali liberi ș.a.).

De asemenea, efectele încurajatoare ale tratamentului cu tacrine, dar și cu selegiline, au constituit punctul de plecare pentru conceperea unor studii clinice care **asociază cele două substanțe**, bazate pe cel puțin 3 categorii de argumente clinice și experimentale: (1) la animalele cu leziuni cerebrale colinergice este necesară prezența unui sistem noradrenergic intact pentru ca inhibitorii de colinesterază să fie eficienți; (2) adăugarea unei medicații monoaminergice la tratamentul colinergic, poate accentua răspunsurile terapeutice; (3) selegiline are o acțiune neuroprotectoare, ceea ce face ca eficiența inhibitorilor de colinesterază să crească (8).

În general, terapia cu selegiline este bine tolerată de pacienți, efectele sale pozitive apărând progresiv și devenind semnificative în al doilea trimestru de tratament (9). Eficiența sa pe termen lung, în terapie monodrog, sau asociată cu inhibitori de colinesterază, rămâne însă o problemă deschisă ce urmează a fi elucidată de studiile în curs de desfășurare.

O nouă cale de abordare teoretică și practică a terapiei unor boli neurologice care se caracterizează prin procese degenerative ce conduc la moartea neuronală progresivă, pornește de la identificarea ca verigă patogenetică la nivel celular a fenomenului de potențializare pe termen lung declanșat de un influx intracelular masiv al calciului prin canalele lente membranare, care astfel declanșează procesul de excitoneurotoxicitate.

Este cunoscut faptul că transportul calciului prin membrana neuronală recunoaște multiple mecanisme de control, printre care și cel mediat de acțiunea acidului glutamic (neurotransmițător excitator major) prin intermediul receptorilor săi specifici (NMDA, AMPA, kainici). Astfel, supraexcitarea unui neuron prin stimularea receptorilor NMDA este urmată de un influx de calciu care atinge concentrații toxice intracelulare care conduc la moartea neuronală. Pe de altă parte există date care atestă faptul că în patogenia leziunilor din boala Alzheimer ar interveni și astfel de mecanisme (10), care în cele din urmă duc la reducerea transmisiei glutamatergice. De aceea ar părea utilă folosirea în tratamentul acestor bolnavi pe de o parte a unor **antagoniști NMDA**, dar, pe de altă parte ar fi necesară și utilizarea unor **agoniști glutamatergici**, astfel încât substanța ideală care ar interfera cu mecanismele patologice ale bolii și care ar ameliora și statusul mental al bolnavilor cu demență, ar trebui să fie un agonist (funcțional) parțial (11). O astfel de substanță ar putea fi memantina (Akatinol Memantine), întrucât ea pare să moduleze transmisia glutamatergică dezechilibrată. Pornind de la această premiză, memantine a fost utilizată într-o serie de studii randomizate, dublu-orb placebo-controlate la bolnavi cu sindroame demențiale (cite de 12). Aceste studii au evidențiat o ameliorare a tulburărilor cognitive pentru cel puțin un an, fenomen interpretat ca fiind probabil consecința scăderii ratei de progresie a bolii ca urmare a acțiunii neuroprotectoare a memantinei. Asociat ameliorării tulburărilor cognitive, la acești pacienți s-au mai constatat ameliorări ale stărilor afective, comportamentului social și chiar al performanțelor motorii. Reacțiile secundare semnalate au constat în apariția uneori a neliniștii psihomotorii, cu tulburări de somn - fenomene considerate a fi consecința unor efecte excesive farmacodinamice, dar care ar putea fi evitate prin creșterea progresivă a dozelor administrate. Având în vedere datele relativ recente și numărul încă limitat al acestor studii, problema eficienței terapeutice a modulatorilor sistemelor glutamatergice în demența Alzheimer rămâne deschisă unor cercetări ulterioare.

Cunoașterea efectelor neurotoxice ale influxului excesiv de calciu intraneuronal a deschis însă și o altă cale de abordare terapeutică și anume aceea a utilizării moleculelor ce acționează ca blocante ale canalelor membranare de calciu. Astfel, o nouă valență a acestor medicamente ar putea fi luată în discuție: cea de agent neuroprotector. Dintre blocantele de canale de calciu cunoscute, în centrul atenției se situează în prezent nimodipina (Nimotrop), care a fost mult utilizată în studii experimentale și farmacoclinice

datorită unei proprietăți farmacocinetice care o deosebește de majoritatea celorlalte molecule din aceeași grupă: capacitatea sa de a traversa în concentrații crescute bariera hematoencefalică, fiind o substanță liposolubilă (13). Nimodipina are o afinitate crescută pentru receptorii dihidropiridinici, care modulează canalele de calciu. Studii experimentale au arătat că administrarea nimodipinei duce la realizarea unor concentrații crescute, prin legarea de receptorii corespunzători, în scoarța cerebrală și hipocamp, deci în structurile implicate în procesele de învățare și memorare (13). Alte studii experimentale au arătat că la neuronul îmbătrânit, tulburările homeostaziei celulare a calciului, ca rezultat al unui influx prelungit al acestui ion, antrenează un eflux lent al ionilor de potasiu ceea ce face ca acești neuroni să nu poată reacționa cu aceeași viteză și randament la stimulări repetate, precum neuronii tineri (14). Aceiași autori au mai demonstrat că dacă neuronul îmbătrânit este tratat cu nimodipină, alterările electrofiziologice menționate se corectează, astfel că la stimulări repetate acești neuroni pot reacționa aproape la fel ca neuronii tineri. Desigur, asociat acestor modificări ale activității neuronale, trebuie să avem în vedere și faptul, mai cunoscut de altfel, că nimodipina influențează și circulația cerebrală, antrenând o ameliorare semnificativă a debitului sanguin cerebral.

Pornind de la aceste premize, s-au realizat mai multe studii experimentale la animale îmbătrânite care au demonstrat câteva efecte terapeutice demne de a fi luate în discuție: creșterea rezistenței cerebrale la hipoxie, ameliorarea coordonării motorii, creșterea semnificativă a capacității de învățare, diminuarea anomaliilor morfologice perivasculare (fibroza și îngroșarea membranei bazale, depunerile lipidice și de amiloid în vasele mici cerebrale).

Studiile farmacoclinice ulterioare realizate la pacienții cu tulburări psihiatrice legate atât de îmbătrânirea normală cât și de cea patologică au adus argumente solide în favoarea utilizării nimodipinei cu eficiență la acești bolnavi. În cadrul acestor cercetări s-au utilizat observațiile clinice și o serie de teste care au obiectivat în studii dublu-orb, faptul că față de placebo sau alte medicamente vasoactive (dihidroergotoxina), nimodipina ameliorează semnificativ performanțele cognitive la persoanele vârstnice, dar și la cei cu demență Alzheimer, demență vasculară sau mixtă. O analiză a unui număr de 12 astfel de studii dublu-orb care au inclus 334 pacienți tratați cu Nimotrop față de 331 pacienți cu placebo, arată că ameliorările menționate au o foarte bună semnificație statistică și că ele sunt maxime după cel puțin 12 săptămâni de tratament (15). Se poate concluziona astfel că aceste studii deschid noi posibilități terapeutice pentru tulburările psihiatrice de cauză organică care apar atât în îmbătrânirea normală cât și în cea patologică, prin utilizarea nimodipinei care astfel își adaugă noi indicații asociate celor deja binecunoscute, vasculotrope.

Cu toate aceste rezultate terapeutice încurajatoare, optimismul nostru în ceea ce privește tratamentul demențelor de tip degenerativ, în particular al bolii Alzheimer, este încă limitat, deoarece efectele benefice prezentate, uneori chiar spectaculoase, sunt contrabalansate de faptul că aceste forme de tratament nu opresc desfășurarea proceselor patologice care determină boala, cel mai adesea sunt limitate în timp și uneori se pot însoți de reacții secundare demne de luat în considerație.

De aceea, în prezent, în marile centre de cercetare medicală și farmacologică ale lumii, studiile continuă pe de

o parte pentru găsirea unor soluții terapeutice care să amelioreze cel puțin simptomatic condiția acestor bolnavi, dar mai ales pentru descoperirea acelor modalități care să diminueze sau chiar să oprească procesele patologice care duc la progresia ireversibilă a bolii. Aceste cercetări sunt focalizate asupra studiului proceselor genetice care alterează semnalele din celulele creierului pacienților cu boală Alzheimer și care antrenează producerea proteinelor care blochează activitatea celulară normală (betaamiloidul). În acest sens în mai multe laboratoare din lume, se desfășoară studii experimentale pe modele de șoareci transgenici, în tentativa de a se descoperi agenți terapeutici care să prevină formarea și acumularea plăcilor neuritice și a celorlalte fenomene degenerative caracteristice acestei patologii.

BIBLIOGRAFIE

1. EVANS, D.A., FUNKENSTEIN, H.H., ALBERT M.S. și colab.: „Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons“, *JAMA*, 1989, 262:2551 - 2556
2. KNAPP, M.J., KNOPMAN D.S., SOLOMON, P.R., și colab.: „A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease“, *JAMA*, 1994, 271: 985 - 991.
3. FARLOW M., GRACON S.I., HERSHEY L.A. și colab.: „A controlled study of tacrine in Alzheimer's disease“, *JAMA*, 1992, 268: 2523 - 2529.
4. AMBERLA K., NORDBERG A., VIITANEN M., WINBALD B.: „Long-term treatment with tacrine (THA) in Alzheimer's disease - evaluation of neuropsychological data“, *Acta Neurol. Scand.*, 1993, 149 (Suppl): 55 - 57
5. WATKINS P.B., ZIMMERMAN H.J., KNAPP, M.J., și colab.: „Hepatotoxic effect of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease“ - *JAMA*, 1994, 271: 992 - 998
6. BEERMANN B.: „Side effects of long acting cholinesterase inhibitors“, *Acta Neurol. Scand.* 1993, 149 (Suppl.): 53 - 54
7. BAYER PHARMA: „Achievements challenges goals“, *Leverkusen*, 1995.
8. SCHNEIDER L.S., OLIN J.T., PAWLUCZYK S.: „Possible benefits of a combination of selegiline and cholinesterase inhibitors“, *CINP Regional Conference*, 1995, Praga (vol. rez. p. 7)
9. FILIP V., KOLIBAS E.: „Treatment of Alzheimer's disease with selegiline: results of the double-blind placebo-controlled, multicenter trial“, *CINP Conference*, 1995, Praga (vol. rez. p. 9)
10. CHEN H.S.V.: „Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity“, *J. Neurosci* 1992, 12: 4427 - 4436
11. GREENAMYRE R., ERBLER H.: „Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study“, *Arzneim Forsch/Drug Res.* 1992, 42: 902 - 913
12. GORTELMEYER R., PANTEV M., PARSONS C.G., QUACK G.: „The treatment of dementia syndrome with Akatinol Memantine, a modulator of glutamatergic system. Preclinical and clinical results“, in: *K. von Wild(ed) „Spektrum der Neurorehabilitation“, W. Zuckschwerdt Verlag, Munchen*, 1993, p. 50 - 56

13. KERCKHOFF W., DREWES L.R.: „Transfer of nimodipine and another calcium-antagonist across the blood-brain barrier and their regional distribution in vivo“, in: Bergener M., Reisenberg B. (eds.): „Diagnosis and treatment of senile dementia“, Springer-Verlag, Berlin, 1989

14. LANDFIELD R.W.: „Calcium homeostasis in brain aging and Alzheimer's disease“, in: Bergener M., Reisenberg B. (eds.): „Diagnosis and treatment of senile dementia“, Springer-Verlag, Berlin, 1989

15. SCHMAGE N.: „Nimodipine for psychogeriatric use: methods, strategies and considerations based on experience with clinical trials“ in: Bergener M., Reisenberg B. (eds.): „Diagnosis and treatment of senile dementia“, Springer-Verlag, Berlin, 1989.