

Farmakoterapie kognitivních funkcí u Alzheimerovy choroby

MUDr. Roman Jirák, CSc
Centrum pro Alzheimerovu chorobu
Psychiatrická klinika 1. LF UK
Praha

Co jsou kognitiva?

- **Jsou to farmaka, používaná v léčbě porušených kognitivních funkcí pomocí zlepšení přenosu signálu v centrálním acetylcholinergním systému (jsou to centrální cholinomimetika). Některá z nich působí ještě dalšími mechanismy, významnými pro ovlivnění procesu neurodegenerace.**

Centrální acetylcholinergní systém a kognitivní funkce:

- **Předpokládá se, že acetylcholinergní vlákna tvoří substrát pro krátkodobou paměť a pro konsolidační fázi paměti.**
- **Tvoří přechodná zapojení neuronových sítí, vytváří reverberační okruhy, po kterých procházejí vzruchy.**

Acetylcholinergní systém v CNS:

- **Projekce z nucl.Basalis Meynerti difuzně do kortexu (výrazná projekce např. do oblasti hipokampů).**
- **Asociativní vlákna, spojující navzájem jednotlivé oblasti kortexu.**
- **Velká koncentrace acetylcholinergních vláken je v bazálních gangliích.**
- **Acetylcholinergní vlákna jsou přítomna také v septu.**

Tvorba a uvolnění acetylcholinu v neuronech

- **Acetylcholin je vytvářen v neuronech prostřednictvím enzymu cholinacetyltransferázy z cholinu a acetyl-koenzymu A (ten je tvořen v Krebsově cyklu).**
- **Důležitý je vstup cholinu do neuronů, především tzv. vysokoafinitní cholinový uptake (tento děj je Na^+ dependentní). Zvyšuje se v průběhu nervové aktivity.**

Acetylcholinergní receptory v CNS:

- **Muskarinové a nikotinové acetylcholinergní receptory, pre- i postsynaptické.**
- **Muskarinové receptory spojené s aktivací G proteinů. Je známo 5 podtypů M receptorů - liší se svou distribucí v CNS. V hipokampu a v kortexu všeobecně je nejvíce zastoupen typ M₁.**
- **Z nikotinových receptorů v CNS zastoupeny typy alfa 1 - alfa 9, a ty jsou ještě děleny na další podtypy.**

Nikotinové receptory v CNS 1

- **Od středního věku dochází v CNS k poklesu počtu nikotinových rr., zejména alfa-4 subjednotek.**
- **U pacientů s AD výrazný pokles hl. v hipokampu a kortexu.**
- **Výrazný pokles také u Lewy body demence, úbytek zjištěn i u vaskul. demencí.**
- **Nikotin zlepšuje hl. řešení úloh, vyžadujících pozornost.**

Nikotinové receptory v CNS 2

- **Stimulace nikotinových receptorů u AD může zlepšit symptomatiku, ale N receptoroví agonisté mohou po opakovaném podání působit desenzitizaci.**
- **Allosterická modulace N receptorů, jak ji provádí galantamin, do určité míry desenzitizaci receptorů brání.**
- **N.R. lokalizované presynapticky na jiných než acetylcholinergních neuronech (GABA, glutamátergní) zvyšují výdej neurotransmitérů a indukují génovou aktivitu. Pravděpodobně mají stěžejní význam v procesu neuronální plasticity.**

Odbourávání acetylcholinu:

- **V synaptické štěrbině je acetylcholin odbouráván enzymy acetylcholinesterázami (a za patologických poměrů u Alzheimerovy choroby a demence s Lewyho tělísky i butyrylcholinesterázami) na cholin a kyselinu octovou.**

Postižení centrálního acetylcholinergního systému u demencí:

- **A) Primární - u Alzheimerovy choroby a u demence s Lewyho tělísky. Také u demencí při Parkinsonově chorobě. Je postižen presynaptický oddíl acetylcholinergního neuronu - vstup prekurzorů do neuronu, syntéza acetylcholinu (menší hladina cholinacetyltransferázy), uvolnění acetylcholinu.**
- **B) Sekundární - např. mikroinfarkty u vaskulárních demencí.**

Klinické využití kognitiv:

- **Alzheimerova choroba.**
- **Choroba s Lewyho tělísky.**
- **Jiné primárně atroficko-degenerativní demence.**
- **Sekundární demence, především vaskulárního typu.**
- **Mild cognitive impairment.**

Rozdělení kognitiv:

- **Prekurzory tvorby acetylcholinu.**
- **Inhibitory cholinesteráz.**
- **Agonisté muskarinových a nikotinových receptorů.**
- **Látky, ovlivňující acetylcholinergní systém prostřednictvím jiných mediátorových systémů.**
- **Další látky, např. zlepšující syntézu acetylcholinu nebo jeho uvolnění.**

Prekurzory syntézy acetylcholinu I

- **Acetylcholin - je velmi brzy odbourán.**
- **Cholin - neprochází dostatečně hematoencefalickou bariérou. V CNS vzniká rozkladem látek, které jej obsahují, např. fosfatidylcholinu, fosfatidylinositolu.**
- **Lecitin - obsahuje fosfatidylcholin, uvolňuje pomalu cholin. Především sojový lecitin - Buerlecitin, Vitalecitin a další. Podává se v dávkách až do desítek gramů denně. Studie nepřinesly dostatečné potvrzení účinnosti lecitinové terapie u demencí.**

Prekurzory syntézy acetylcholinu II

- **Cholini alfosceras (Gliatilin) lépe prochází hematoencefalickou bariérou než lecitin.**
- **Terapeuticky též zkoušen fosfatidylserin, fosfatidylinositol.**
- **Prekurzory syntézy acetylcholinu se používají především jako doplněk léčby.**

Inhibitory acetylcholinesteráz

- **Acetylcholinesterázy odbourávají v synaptické štěrbině acetylcholin, proto se jejich inhibicí dosáhne zvýšení počtu molekul acetylcholinu, schopného vazby na své receptory.**
- **Inhibitory acetylcholinesteráz musí dobře procházet hematoencefalickou bariérou, musí být specifické pro mozkové formy acetylcholinesteráz, nesmí působit periferně (vyvolávaly by množství závažných nežádoucích vedlejších příznaků).**

Mozkové cholinesterázy

- **V lidském mozku 2 typy acetylcholinesteráz. Tetramer G4 je za normálních podmínek vysoce převažující, monomer G1 je minoritní. U Alzheimerovy choroby se výrazně zvyšuje podíl G1.**
- **U Alzheimerovy choroby se na odbourávání acetylcholinu podílejí i molekuly butyrylcholinesterázy. Tento enzym je u AD patologicky tvořen v mobilizovaných gliových elementech, tvořících zánětlivý lem akumulací beta-amyloidu - plaků.**

Způsob inhibice cholinesteráz

- **A) Reverzibilní:** Molekula inhibitoru udělá s molekulou acetylcholinesterázy inaktivní komplex, který trvá tak dlouho, pokud je inhibitor nebo jeho aktivní metabolit přítomen v plazmě.
- **B) Ireverzibilní:** Inhibitor vytvoří s molekulou cholinesterázy ireverzibilní komplex.
- **C) Pseudoireverzibilní:** Inhibitor je přímo odbouráván cholinesterázou, kde kompetuje s acetylcholinem. Inhibice je delší než je přítomnost látky či jejího aktivního metabolitu v plazmě.

Další aktivity cholinesteráz 1

- **Cholinesterázy mají i jiné fyziologické úlohy než odbourávat acetylcholin, především necholinergní trofické funkce. Jsou v mozku distribuovány i mimo oblast acetylcholinergních zakončení.**
- **Klinicky nejdůležitější je fakt, že cholinesterázy mohou modifikovat zpracování amyloidového prekurzorového proteinu a zvyšovat hladinu amyloidového beta peptidu, a tím vést k vyšší tvorbě beta amyloidu.**

Další aktivity cholinesteráz 2

- **AChE indukuje tvorbu beta-amyloidových fibril - za tuto aktivitu je zodpovědné hydrofobní periferní anionické místo enzymu (PAS). Zjištěno in vitro i in vivo.**
- **Na toto místo se váže např. indikátor beta amyloidu Thioflavin-T.**
- **Jsou vyvíjeny inhibitory AChE s afinitou k PAS.**

Klinické užití inhibitorů acetylcholinesteráz I

- **Inhibitory acetylcholinesteráz jsou základní léčiva pro terapii lehkých až středních forem Alzheimerovy choroby.**
- **V kognitivních testech většinou zlepšují výkonnost statisticky významně oproti placebu. Toto zlepšení trvá průměrně 1/2 - 1 rok, pak dosáhne kognice výchozí úrovně. Dále výkonnost pomalu klesá. Ve srovnání s placebem je tento pokles výrazně zpomalený.**
- **Inhibitory AChE prodlužují nástup těžkých stadií Alzheimerovy choroby, spojených s plnou nesoběstačností, průměrně o 2 roky, u některých pacientů však i o delší dobu.**

Klinické užití inhibitorů acetylcholinesteráz II

- **Inhibitory acetylcholinesteráz příznivě ovlivňují i nekognitivní funkce. Zlepšují behaviorální a psychologické příznaky demence (hlavně poruchy chování) a aktivity denního života.**
- **Inhibitory AChE jsou léky první volby u lehkých až středních forem Alzheimerovy choroby a u demence s Lewyho tělísky.**
- **Jejich další použití je u jiných demencí (probíhají studie u vaskulárních forem demence) a u mild cognitive impairment.**

Klinické užití inhibitorů acetylcholinesteráz III

- **Užití AChE-I je, přes značnou cenu těchto látek, ekonomicky výhodné. Dosvědčují to farmakoekonomické studie.**
- **Značné úspory se dosahuje m. j. tím, že nejsou tolik vázáni pečovatelé pacientů, že tolik netrpí jejich zdravím, že nemusí být tak často zneschopňováni.**

Kontraindikace a vedlejší příznaky AChE-I

- **Kromě individuální přecitlivělosti jsou základní kontraindikace gastroduodenální vředová choroba a těžší převodní poruchy srdce.**
- **Z vedlejších účinků jsou nejčastější nausea, zvracení a nechutenství (zejména v období zvyšování dávek), neklid v nohou, bolesti hlavy, křeče.**

Akridinové deriváty

- **Provádějí reverzibilní způsob inhibice acetylcholinesteráz.**
- **Tetrahydroaminoakridin - takrin (Cognex) - klinicky účinný, ale stahován z užití pro hepatotoxicitu. Podával se v obvyklé dávce 4x40 mg/den per os.**
- **Byly zkoušeny další deriváty, např. velnakrin, suronakrin, u nás 7-metoxytakrin, ale nebyly zavedeny do klinické praxe**

Karbamátové deriváty

- **Způsob inhibice cholinesteráz je pseudoireverzibilní.**
- **Fysostigmin - má spíše experimentální význam.**
- **Eptastigmin - je klinicky testován.**
- **Rivastigmin - je v klinickém užití (Exelon). Inhibuje i butyrylcholinesterázy. Podává se 2x denně per os, dávka se titruje po 14 dnech, 2x1.5 mg, 2x3 mg, 2x4.5 mg a konečná dávka je 2x6 mg. Má málo lékových interakcí. Více klinických studií prokázalo dobrou účinnost, a to nejen na kognitivní funkce, ale také na aktivity denního života i poruchy chování.**

Piperidinové deriváty

- **Donepezil (Aricept):** Klinicky používaný přípravek, jeho účinnost prokázána řadou klinických studií. Způsob inhibice AChE je reverzibilní. Má dlouhý poločas (kolem 70 hod.), dává se 1x denně zpočátku 5 mg, později 10 mg per os. Je odbouráván v játrech cytochromem P450, přes to má minimum lékových interakcí a nepůsobí hepatotoxicky. Neovlivňuje podstatně butyrylcholinesterázu, je to čistý inhibitor acetylcholinesteráz.
- **Icopezil** - ve stadiu klinického zkoušení. Je ještě čistší inhibitor acetylcholinesteráz než donepezil.

Alkaloidy

- **Huperzin A - obsažen v čínské rostlině huperzia serrata. Perspektivní, klinicky testován hlavně v Číně.**
- **Galantamin (Reminyl) - klinicky úspěšně používán, účinnost potvrzena řadou klinických studií. Způsob inhibice acetylcholinesteráz je reverzibilní. Je to acetylcholinergní dualista, kromě inhibice AChE také allostericky moduluje pre- i postsynaptické nikotinové receptory. Tím se zesiluje acetylcholinergní transmise a do jisté míry se brání desenzitizaci muskarinových receptorů. Podání per os 2x denně, titrace dávek - obvykle 1 měsíc 2x4 mg, druhý měsíc 2x8 mg, dále 2x12 mg, ale někdy až 2x16 mg.**

Organofosfáty

- **Způsob inhibice cholinesteráz je ireverzibilní.**
- **Metrifonat - prokázána dostatečná klinická účinnost. Byl zaveden do klinické praxe, ale později stažen pro velký výskyt nežádoucích vedlejších účinků (ovlivnění periferních, mimomozkových forem acetylcholinesterázy).**

Další inhibitory acetylcholinesteráz

- **TAK - 147: Perspektivní inhibitor acetylcholinesteráz s reverzibilním způsobem inhibice. Kromě inhibice acetylcholinesteráz příznivě ovlivňuje uvolnění nervových růstových hormonů. Je v III. stadiu klinického zkoušení.**
- **Phenserin a tolserin - látky minimálně inhibující AChE, ale působící proti tvorbě beta-amyloidových fibril. Zatím spíše experimentální význam.**

Inhibitory butyrylcholinesteráz

- **BuChE - u Alzheimerovy choroby novotvorba hl. v aktivovaných gliových elementech, podílí se na odbourávání ACh.**
- **Cymserin, bisnorcymserin, phenetylcymserin - zlepšují učení u myší. Cymserin snižuje hladiny beta-amyloidu u transgenních myší.**
- **Zatím nejsou klinicky užívány.**

Přímé stimulanty muskarinových a nikotinových receptorů

- **Z agonistů muskarinových receptorů jsou hledány především agonisté M1, M3 a M4 receptorů, a naopak antagonisté M2 receptorů (autoreceptory).**
- **Většina zkoušených přípravků ovlivňuje muskarinové receptory nespecificky, a proto má vedlejší účinky (oxotremorin, arecolin, xanomelin).**
- **Z agonistů nikotinových receptorů je v současnosti používán pouze galantamin (allosterický modulátor).**

Možnosti ovlivnění acetylcholinergního systému pomocí jiných neuromediátorových systémů

- **GABAergní systém tonicky inhibuje systém acetylcholinergní. Jsou hledány částečné inhibitory GABA_A receptorů, které blokují tuto tonickou inhibici. Jsou zkoušeny některé beta-karboliny (inverzní agonisté GABA), ale zatím není žádný přípravek používán klinicky pro množství nežádoucích efektů.**

Další látky, ovlivňující pozitivně centrální acetylcholinergní systém:

- **Acetyl-L-karnitin - zlepšuje syntézu acetylcholinu. Efekt však neprokázán dodatečně klinickými studiemi.**
- **Propentofyllin - kromě jiného vede k zvýšenému uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Efekt však nebyl dostatečně prokázán v klinických studiích, proto zatím k léčbě demencí nepoužíván.**

Nožnosti kombinací AChE-I s dalšími farmaky

- **S lecitinem a jinými prekurzory syntézy Ach.**
- **Se scavengery volných kyslíkových radikálů.**
- **S nootropiky.**
- **S blokátory reuptake serotoninu.**
- **S blokátory receptorů excitačních aminokyselin.**
- **S blokátory Ca kanálů**
- **S látkami, ovlivňujícími uvolnění nervových růstových faktorů.**

Galantamin (Reminyl)

- Je to látka s duálním efektem na centrální acetylcholinergní systém.
- Je to účinný inhibitor mozkových acetylcholinesteráz
- Je to allosterický modulátor pre- i postsynaptických nikotinových receptorů. Tím je zlepšen jak výdej acetylcholinu z presynaptických zakončení, tak i acetylcholinergní transmise.

Galantamin

- **Náleží mezi alkaloidy.**
- **Byl izolován z některých druhů narcisů a sněženek.**
- **Pro klinické užití je vyráběn syntetický galantamin.**

Dávkování galantaminu

- **První měsíc 2x4 mg/den.**
- **Druhý měsíc 2x8 mg/den.**
- **Třetí měsíc a dále 2x12 mg/den.**
- **Je možno i 2x16 mg/den, ale toto dávkování není výhodné (závislost efektu na dávce je typu obráceného U).**

Klinická studie s galantaminem

K. Lyketsos a spol.

- **Pacienti s lehkou až střední demencí při Alzheimerově chorobě dostávali galantamin 18.5 měs.**
- **V testu ADAS-cog nedošlo k změně nebo bylo lehké zlepšení u 43.3% pacientů, střední zlepšení (o 4-6 bodů) bylo u 22.8 %, o 7-9 bodů se zlepšilo 12.8% pac. a 10 a více bodů 7.2%.**

Klinické studie s galantaminem

M. Raskind, L. Truyen

- **Pacienti s lehkou až střední formou Alzheimerovské demence, kteří absolvovali double-blind, placebem kontrolované studie s galantaminem (6 měsíců nebo 3 měsíce) byli zařazeni do extenze s medikací 24 mg/den galantaminu a hodnoceni testem ADAS-cog po 36 měsících.**
- **Po 36 měsících zůstávalo zlepšeno nebo nezměněno oproti výchozí hodnotě 17.8% pacientů.**
- **Galantamin byl při tříletém užívání dobře tolerován.**

Klinická studie s galantaminem

A. Kurz a spol.

- Do studie bylo zařazeno 537 pac. s AD se současnou vaskulární komponentou nebo s čistou pravděpodobnou vaskulární demencí. Randomizovaná, double-blind studie, kontrolovaná placebem. Galantamin v dávce 24 mg/den. Pak 6 měs. open-label. ADAS-cog byl po galantaminu po šesti měsících významně lepší oproti placebu ($p < 0.001$) i oproti výchozí hodnotě na začátku studie ($p < 0.001$). Po 12 měsících byl ADAS-cog stále zlepšen oproti začátku ($p < 0.05$).**

Klinické studie s galantaminem:

R. Doody a spol.

- **2 šestiměsíční, double-blind, placebem kontrolované studie u AD, galantamin 24 mg/den. Pak 30 měs. extenze. Kognitivní úbytek byl zpožděn přibližně o 18 měsíců proti neléčeným pacientům.**
- **Studie u AD, smíšené formy demence a DVT - stejné schéma jako u první studie, pak 6 měs. extenze. Pacienti s galantaminem si oproti původně placebovým pacientům udrželi po roce výchozí úroveň testu ADAS-cog.**

Klinická studie s galantaminem:

T. Erkinjuntti a spol.

- **Šestiměsíční multicentrická, randomizovaná, double-blind studie s 24 mg/den galantaminu versus placebo u pacientů s pravděpodobnou vaskulární demencí dle kritérií NINDS-AIREN (celkem 293 pac.), pak 6 měs. open-label.**
- **Po 6 měsících signifikantně lepší skóre ADAS-cog ($p < 0.001$), po 12 měsících rovněž ($p < 0.006$).**
- **Léčba galantaminem byla velmi dobře tolerovaná.**

Shrnutí klinických studií s galantaminem

- **Zlepšení kognitivních funkcí zůstává v průměru alespoň 1 rok.**
- **Je pozitivní efekt na aktivity denního života.**
- **Zlepšují se behaviorální a psychologické příznaky demence.**
- **Působí příznivě na Alzheimerovu chorobu, vaskulární demenci, demenci s Lewyho tělísky, na mild cognitive impairment.**
- **Má malé nežádoucí vedlejší příznaky**

Farmakoterapie kognitivních funkcí kromě cholinergik

- ***MUDr. Roman Jirák, CSc***
Centrum pro Alzheimerovu
chorobu, Psychiatrická klinika
1. LF UK Praha

Volné kyslíkové radikály

- **U Alzheimerovy choroby i jiných demencí ve větší míře vznikají, než jsou odbourávány.**
- **Působí pak poškození tkáně - provádějí peroxidaci lipidů neuronální membrány, inaktivují některé enzymy - v konečném důsledku se podílejí na evokaci apoptózy.**
- **Mozek je vybaven enzymy, likvidujícími VKR (superoxiddismutáza, zakódovaná na 21 chromozomu, kataláza, glutathionperoxidáza (obsahuje selen)).**

Scavengery volných kyslíkových radikálů 1

- **Alfa-tokoferol (E-vitamin):**
- **Studie Sano a spol.: E-vit. 2000 I.U./den x selegilin x kombinace E-vitamin + selegilin u starých lidí v domovech důchodců. E-vitamin statisticky signifikantně nejúspěšnější - vyskytlo se nejméně případů nového výskytu Alzheimerovy choroby. Důkaz spíše preventivního působení E-vit.**

Scavengery volných kyslíkových radikálů 2

- **Následující látky mají prokázán scavenger efekt, ale scházejí validní klinické studie nebo tyto studie neprokázaly dostatečnou účinnost:**
- **C-vitamin**
- **Melatonin**
- **Retinol a beta-karoten**
- **Pyritinol**
- **Resveratrol**

Scavengery volných kyslíkových radikálů 3

- **Extractum ginkgo biloba Egb 761 - scavenger efekt v rámci komplexního působení - hl. flavonové glykosidy - celkově však efekt poměrně nízký.**

Scavengery volných kyslíkových radikálů 4

- **21-aminosteroidy (lazaroidy) -** prokázaný efekt, ale velmi drahé, s omezenými možnostmi použití (např. tirilazad).
- **Inhibitory monoaminoxidázy B typu -** in vitro a zřejmě i in vivo snižují tvorbu VKR, vznikajících při biodegradaci dopaminu. Selegilin je klinicky používán, i když výsledky studií nejsou jednoznačné. Studie s lazabemidem nepřinesly pozitivní výsledky.

Zánětlivá reakce a její ovlivnění 1

- **U Alzheimerovy choroby vzniká sterilní zánětlivá reakce v oblastech akumulace beta amyloidu - v oblastech plaků. Dochází k mobilizaci gliových elementů, k vytvoření zánětlivého lemu plaků, k uvolnění množství volných kyslíkových radikálů, cytokinů (interleukin 1 a j.), k aktivaci enzymu cyklooxygenázy 2.**
- **COX 2 je u Alzheimerovy choroby ve tkáni CNS upregulován, a přispívá k ukládání beta amyloidu, jak bylo dokázáno např. génovými manipulacemi na myších.**
- **Overexprese interleukinu 1 (genet. polymorfismus) zvyšuje pravděpodobnost onemocnění AD.**

Zánětlivá reakce a její ovlivnění 2

- **Dlouhodobé užívání nesteroidních antirevmatik, procházejících hematoencefalickou bariérou, působí preventivně proti vzniku Alzheimerovy choroby (McGeer a spol.).**
- **V klinickém zkoušení několik látek, např. ibuprofen, flurbiprofen, rofecoxib. Na transgenních myších mají nejlepší výsledky specifické COX 2 inhibitory, které snižují poškození acetylcholinergních neuronů. Také snížení indukibilní NO syntázy. Zlepšuje se kalium-dependentní uvolnění acetylcholinu.**

Vakcinace U Alzheimerovy choroby

- **U transgenních myší - vakcinace lidským beta amyloidem 1-42 vede k rozpouštění beta amyloidu v oblasti plaků, u mladých myší pak k tomu, že se usazeniny amyloidu vůbec netvoří (Schenk a spol.). Zlepšuje se kognitivní výkonnost.**
- **Není zcela jasné, zda má zásadní význam zvýšení fagocytózy beta amyloidu, nebo snížení cirkulujících částic amyloidu.**
- **Zatím ve stadiu II klinického zkoušení.**

Ovlivnění aktivity sekretáz

- Jsou vyvíjeny inhibitory gama a beta sekretáz.
- Beta-amyloid vzniká v důsledku působení beta a gama sekretáz, které chybně štěpí amyloidový prekurzorový protein.
- U lidí zkoušen první inhibitor gama sekretázy, na zvířatech zkoušeny inhibitory BACE1 (látky s betasekretázovou aktivitou)

Inhibitory ionotropních receptorů excitačních aminokyselin

- **NMDA receptory otvírají Ca^{++} kanály; tím zvyšují influx kalcia do neuronů a spouštějí děje, které nakonec vedou k apoptóze.**
- **Klinickými studiemi byla prokázána účinnost memantinu u Alzheimerovy choroby.**
- **Podobnou, ale slabší účinnost má také amantadin a další látky, např. některé složky extraktu ginkgo biloba (kyselina kinurenová). Také zřejmě donepezil.**
- **Některé účinné inhibitory NMDA rr. jsou toxické, jako např. dislocilpin.**

Inhibitory napět'ově řízených Ca^{++} kanálů

- **U těchto látek neprokázaly klinické studie dostatečný efekt, nebo jsou klinické studie nedostatečné.**
- **Klinicky je používán např. cinnarizin, flunarizin, nimodipin. Spíše jako doplňky jiných látek než jako monoterapie.**

Nervové růstové hormony a demence 1

- **U Alzheimerovy choroby a jiných demencí je nedostatek nervových růstových hormonů.**
- **Je postižena trofika, reparativní procesy, neuronální plasticita.**
- **Postiženy acetylcholinergní neurony s některými subtypy TrK (tyrozinkinázových) receptorů, na které se růstové hormony vážou.**
- **Růstové faktory brání apoptotickým projevům, inhibují různé apoptotické transkripční faktory.**

Nervové růstové hormony a demence 2

- **Cerebrolysin - hydrolyzát mozkové tkáně vepře - AMK a krátké peptidy - prekurzory syntézy nervových růstových hormonů. Nebyla prokázána účinnost rozsáhlými klinickými studiemi, i když některé studie na zvířatech i na lidech prokázaly dílčí zlepšení v některých složkách kognice.**

Nervové růstové hormony a demence 3

- **Jsou vyvíjeny látky, působící přes tyrosinkinázové (TrK) receptory.**
- **Chirurgická léčba implantací embryonální tkáně zklamala.**
- **Selegilin in vitro působí jako nervový růstový hormon nebo stimulátor těchto hormonů, in vivo to však není dokázáno.**

Estrogeny a Alzheimerova choroba

- **Estrogeny prostřednictvím svých receptorů uvolňují nervové růstové hormony.**
- **Estrogeny zvyšují mozkový krevní průtok.**
- **Estrogenní substituce u postklimakterických žen působí do jisté míry preventivně proti vzniku Alzheimerovy choroby.**
- **Nebyl podán důkaz účinnosti estrogenů v léčbě Alzheimerovy choroby.**

Další hormony u Alzheimerovy choroby

- **Dehydroepiandrosteron - je prekurzor řady dalších hormonů. Používán u DAT, ale chybějí kontrolované studie.**
- **Kortikoidy - spíše negativní efekt, poškozují hipokampální neurony.**

Nootropika u Alzheimerovy choroby 1

- **Použití vychází především ze zjišťovaného úbytku cerebrálního metabolismu.**
- **Samotná nootropika neprokázala v klinických studiích dostatečný efekt.**
- **Klinicky používána především v kombinaci s kognitivou a jinými látkami, avšak jejich klinické užití u AD i jiných demencí je sporné.**

Nootropika u Alzheimerovy choroby 2

- **Piracetam - má rovněž efekt na zlepšení plasticity krevních elementů a tím na zlepšení reologických vlastností krve.**
- **Pyritinol - má také protizánětlivý efekt a slabý scavenger efekt.**
- **Nicergolin - snad zlepšuje uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení.**

E G b 761 u Alzheimerovy choroby

- **Směs farmakologicky účinných látek, více efektů: Scavenger efekt, blokáda NMDA receptorů, nootropní působení, antikoagulační efekt působený blokádou PAF.**
- **Klinické studie (LeBars, Kanowski aj.) prokázaly mírný pozitivní klinický efekt u DAT a vaskulárních demencí.**