

Antidepresszánsok és a lítium, az Alzheimer-kór farmakológiája

Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

Történelem és járványtan

- ▶ A depresszió a leggyakoribb affektív/érzelmi rendellenesség = inkább hangulatzavar, mint gondolkozásbeli zavar
- ▶ Világszerte a depresszió a rokkantság és a korai elhalálozás egyik fő oka.
- ▶ Genetikai tényezők is fontosak (egypetéjű ikrek: bipoláris zavarok 33-90%)
- ▶ Hippokrátész: a levertség/melankolia oka a túl sok fekete epe a lépbén...
- ▶ Az ókori Rómában és Görögországban testedzéssel, masszázzsal, speciális diétával, zenével, fürdővel és szamártejes mákfőzettel enyhítették a depresszió tüneteit

Manapság az antidepresszánsok „gyakran használt szerek”

Legfőbb indikációk:

- MDD (major depressive disorder) = depresszió
- BD (bipolar disorder) = mániás-depresszió

Antidepresszánsok egyéb javallatai:

- GAD (generalizált szorongásos zavar)
- PTSD (poszt-traumás stressz szindróma)
- Kényszerbetegség (OCD; obsessive-compulsive disorder)
- PMDD (premenstrual dysphoric disorder)
- vizelettartási gondok (Enuresis/Inkontinencia)

A depresszió tünetei

► Érzelmi tünetek:

- ▶ levert hangulat, negatív gondolatokon való rágódás, tépelődés, boldogtalanság, fásultság (apátia) és pessimizmus
- ▶ önbizalom-hiány: bűntudat, alkalmatlanság, csúnyaság érzése
- ▶ döntésképtelenség, motiváció hiánya
- ▶ örömtelenség (anhedonia), jutalmazás hiánya

► Biológiai tünetek:

- ▶ Meglassult gondolkodás és cselekvés, gátoltság
- ▶ libido csökkenés
- ▶ alvászavarok
- ▶ étvágytalanság

Egyéb jellemzők

- ▶ Gyakran szezonális, télen súlyosabb
- ▶ Az alváskép jellegzetesen megváltozik
 - ▶ korai és gyakoribb REM fázisok
 - ▶ REM latencia csökkenése jellegzetes
- ▶ Gyakoribbak a fertőzések (magas szteroid stresszhormonok?)
- ▶ Agresszív impulzusok levezetésének zavara?
- ▶ Veszteségélmény? Anya-gyermek kapcsolat
- ▶ Érzelmi gátoltság - „Depressio sine depressio” - már a lehangoltságot sem képes átélni

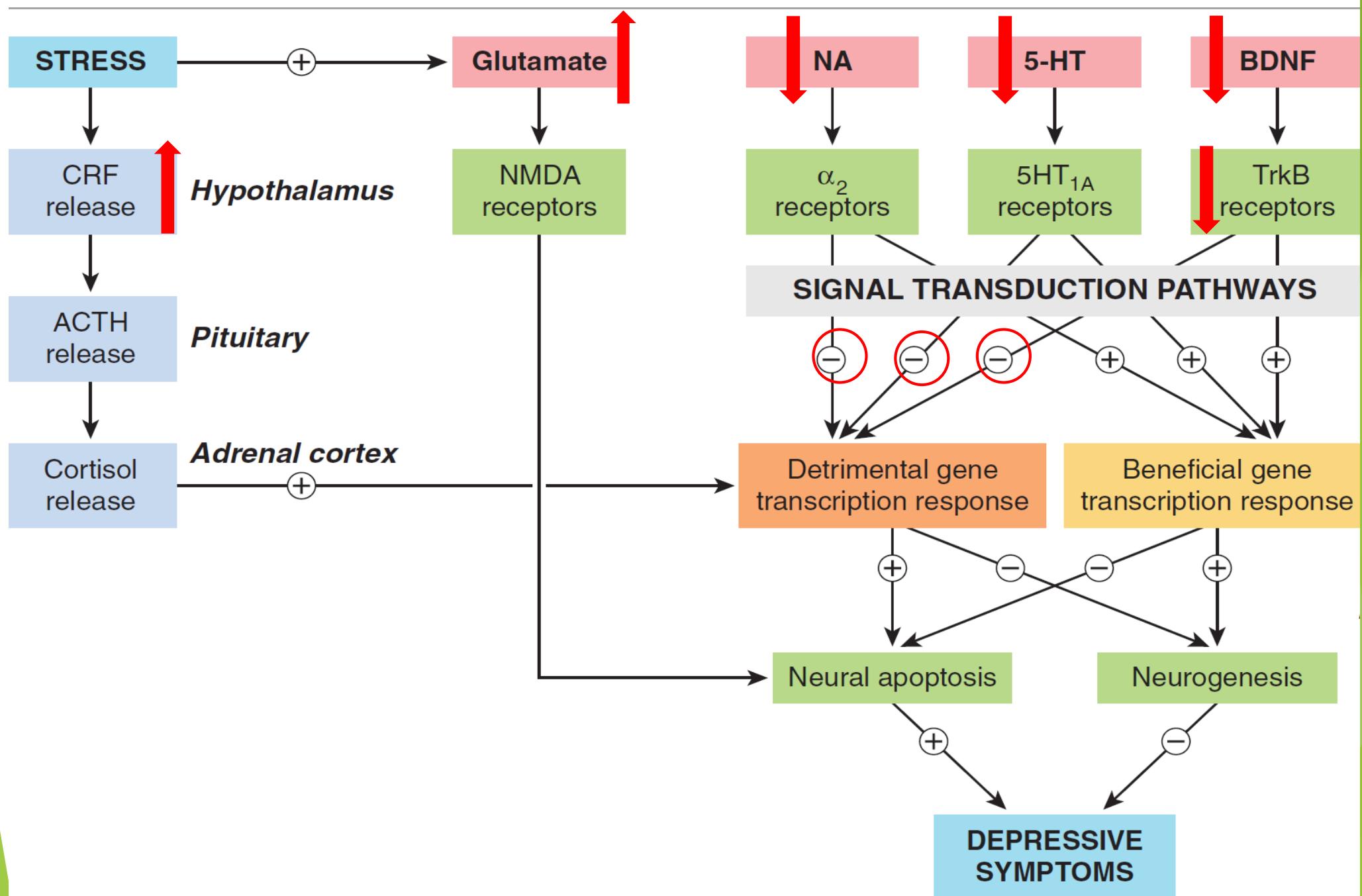
Depresszió típusai

- ▶ Unipoláris (75%):
 - ▶ 1. Major
 - ▶ 2hét depresszív hangulat és további 4 tünet
 - ▶ 2. Minor (disztímia)
 - ▶ 2 év depresszív hangulat (az idő nagyobb részében)
- ▶ Bipoláris: a depresszió mániával váltakozik.
 - ▶ A mania a depresszió ellentéte, túlzó szóáradat, túláradó lelkesedés és magabiztosság jellemzi, meggondolatlan (impulzív) cselekvésekkel társítva

A depresszió hipotézisei

- Monoamin hipotézis
 - csökkent noradrenalin, szerotonin, dopamin szint (corticalisan és a limbicus rendszerben)
- Neurotróf hipotézis:
 - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) szintje csökkent depresszióban
 - vagy a BDNF-receptor (trkB) rosszul működik
 - Depresszióban neurodegeneráció (csökkent neurális plaszticitás) és csökkent neurogenesis jelentkezhet pl. a hippocampus területén, a pre-frontális kéregállományban (glutamátnak is lehet benne szerepe?)
 - Antidepresszáns kezelés növeli a BDNF szintet
- Neuroendokrin hipotézis:
 - kortikotróp releasing hormon/faktor (CRH/CRF) egyes hatásai hasonlítanak a depresszióra:
 - csökkent aktivitás
 - étvágycsökkenés
 - szorongás
 - depressziós betegekben a CRH szint emelkedett

Lehetséges mechanizmusok



Antidepresszánsok csoportosítása

- ▶ Monoamin reuptake gátlók
 - ▶ Klasszikus Triciklikus antidepresszánsok (TCA)
 - ▶ Újabb Szerotonin-Norepinefrin Reuptake inhibítork (SNRI)
 - ▶ Szelektív szerotonin reuptake inhibítork (SSRI)
 - ▶ Norepinefrin reuptake inhibítork (NRI)
- ▶ MAO-gátlók
 - ▶ Nem-szelektív
 - ▶ Szelektív MAO-A gátlók
- ▶ Monoamin receptor antagonisták

Triciklikus antidepresszánsok (TCA)

► Hatásmechanizmus:

- ▶ kompetitíven gátolják a SERT és a NET reuptake transzportereket
- ▶ α 1-gátló hatás
- ▶ H₁R gátló hatás
- ▶ Antagonizmus 5HT R-okon
- ▶ Antagonizmus Muszk. R-okon



► Mellékhatások:

- ▶ anti-kolinerg hatás (atropin-szerű)
- ▶ orthostatic hypotensio - α -gátló hatás
- ▶ súlygyarapodás, nyugtató hatás - H1R gátló hatás
- ▶ kardiális toxicitás, vezetési zavar, QT megnyúlás
- ▶ anti-aritmia terápiás dózisban, aritmogén toxikus dózisban



Triciklikus antidepresszánsok:

- desipramin** (Norpramin)
- imipramin** (Tofranil, Melipramin)
- clomipramin** (Anafranil)
- dibenzepin** (Noveril)
- amitriptylin** (Teperinep)
- doxepin** (Deptran, Sinequan)
- maprotilin** (Ludiomil)
- nortriptyllin** (Allegron)
- trimipramin** (Surmontil)



Triciklikus antidepresszánsok (TCA)

TCA-vázak:

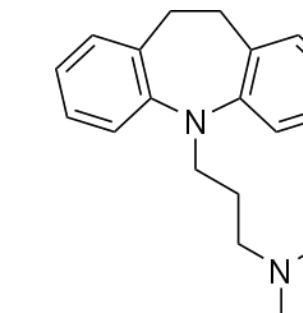
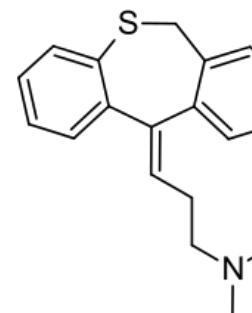
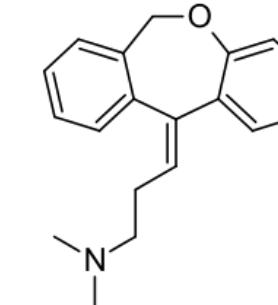
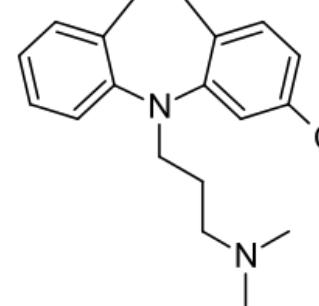
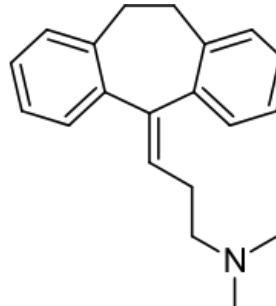
amitriptylin
clomipramin
doxepin

dosulepin
imipramin
nortriptyllin

trimipramin
dibenzepin

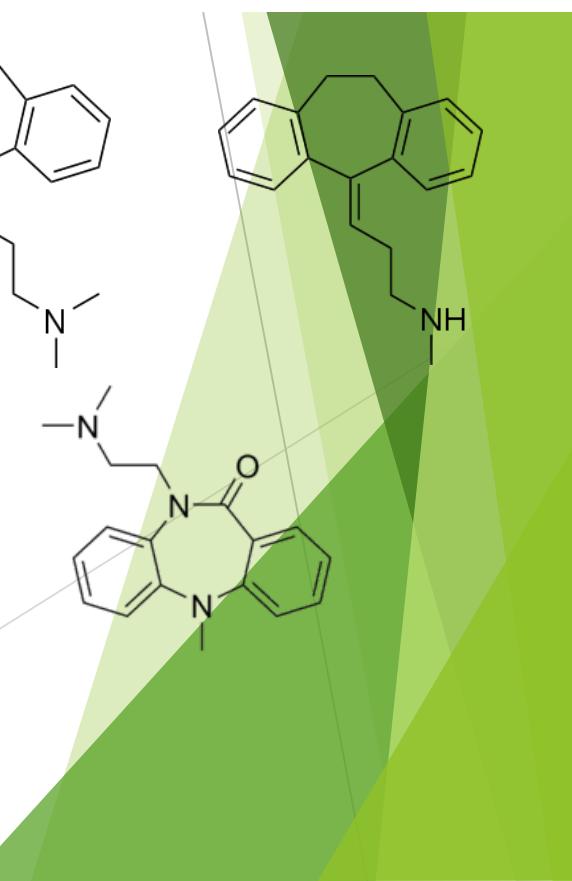
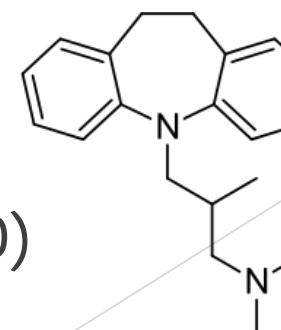
Farmakokinetika:

- ▶ gyors felszívódás
- ▶ csúcs: 2-3h
- ▶ Metabolizmus: jelentős 1st pass
- ▶ Oxidáció, hidroxiláció, demetiláció
- ▶ 5% = "lassú acetiláló"
- ▶ plazmafehérje kötés: 90 - 95%
- ▶ vesén át ürülnek



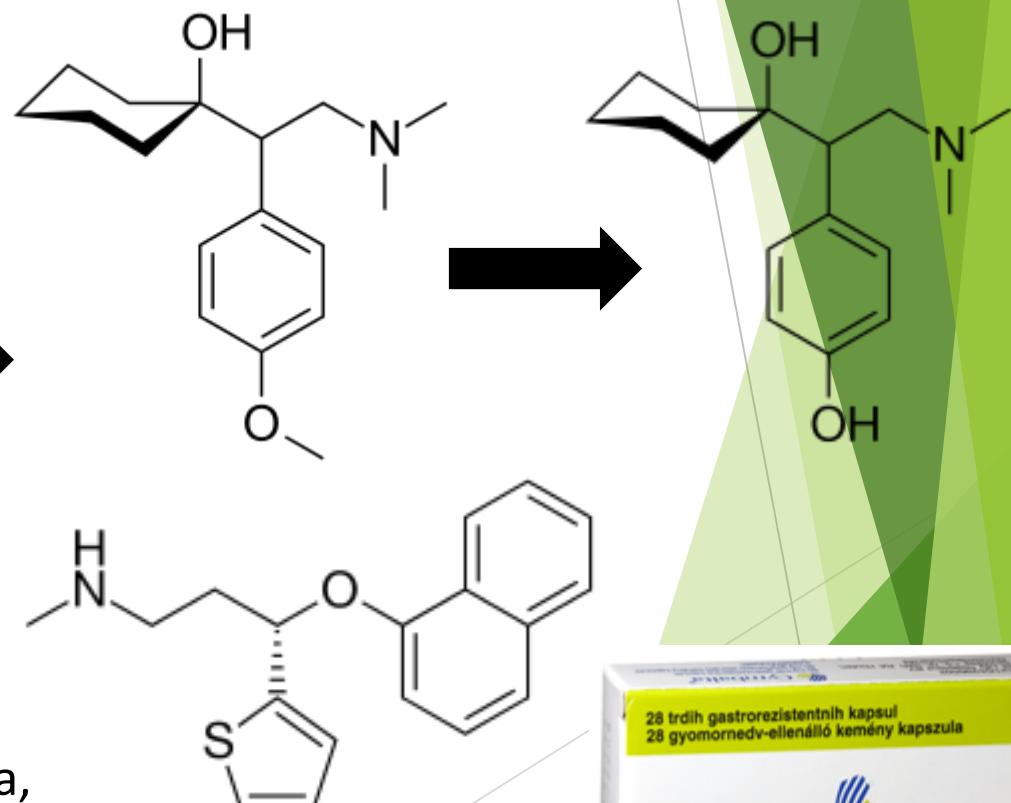
Terápiás javallatok:

- ▶ major depresszió
- ▶ kényszerbetegség
(obsessive-compulsive disorder; OCD)
(clomipramine)



Újabb SNRI = Szerotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibítörök

- Hatásmechanizmus:
 - SERT & NET szelektív gátlása
 - **venlafaxin**
 - gyengén gátolja a NET-t is
 - **duloxetin** (Cymbalta®, Dulsevia®)
 - Ugyanúgy gátolja mindkettőt SERT & NET
- Mellékhatások:
 - szűk mellékhatás-profil (< TCA-ok)
 - vérnyom↑, szívfreq↑ (venlafaxin)
- Farmakokinetika:
 - venlafaxin (pro-drug) → metabolizáció → desvenlafaxin (aktív metabolit; antidepresszáns hatás)
- Terápiás javallatok:
 - Major depresszió
 - szorongásos zavarok (venlafaxin)
 - fájdalom szindrómák (diabéteszes neuropácia, fibromyalgiás fájdalom) (duloxetin)
 - inkontinencia (duloxetin)
- Hasonló szerek: Milnacipran, Tofenacin



SSRI (szelektív szerotonin reuptake inhibítork)

leggyakrabban felírt
antidepresszánsok

- Hatásmechanizmus:
 - SERT szelektív gátlása
 - KIR stimuláció
- Mellékhatások:

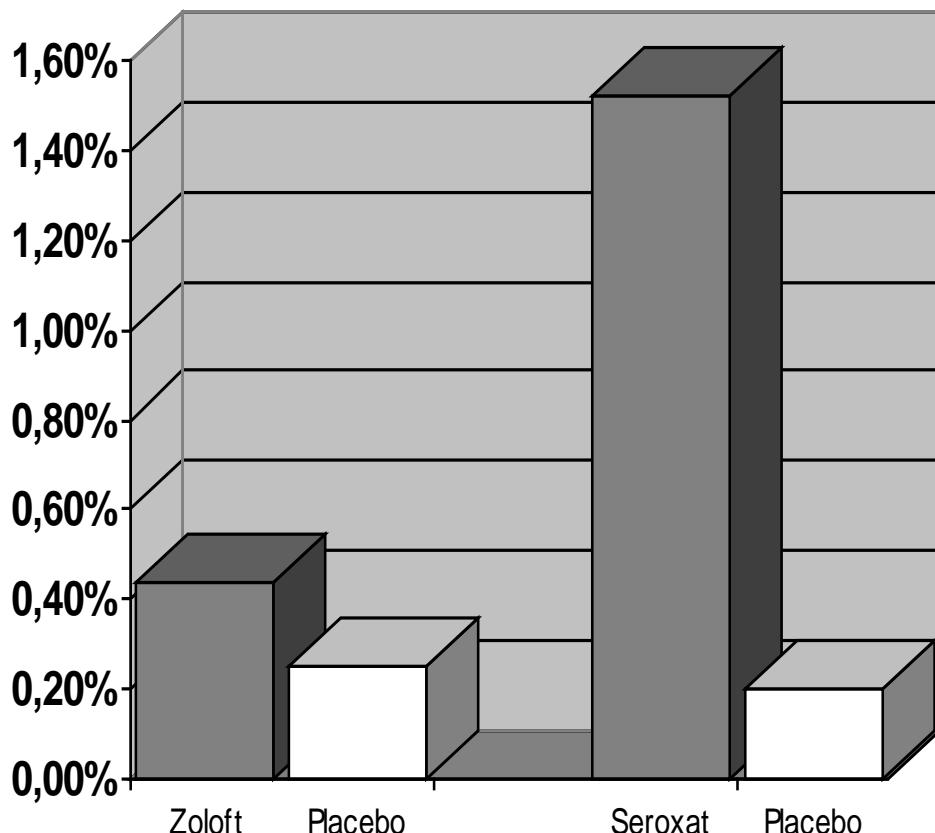
- Szerotonin szindróma
- epileptiform görcsök, görcsrohamok
- szexuális működészavarok, libido-csökkenés (gernicvelő neuronjaira is hat)
- QT megnyúlás (citalopram)
- fokozott öngyilkossági gondolatok a terápia kezdetén (gyermekknél és serdülőknél)



- ▶ citalopram (Cipramil, Seropram)
- ▶ escitalopram (Lexapro, Cipralex) (S-enantiomer of citalopram)
- ▶ fluoxetin (Prozac, Floxet)
- ▶ fluvoxamine (Feverin)
- ▶ paroxetin (Seroxat, Paroxat, Rexetin, Apodepi, Parogen)
- ▶ sertraline (Zoloft, Sertadepi, Asentra, Stimuloton)



SSRI-szerek



Hatás kialakulásához szükséges idő



A Zoloft (sertraline) kétszeres, a Seroxat (paroxetine) több mint hétszeres kockázatot jelent öngyilkossági esemény szempontjából a törzskönyvezésre benyújtott vizsgálatokban

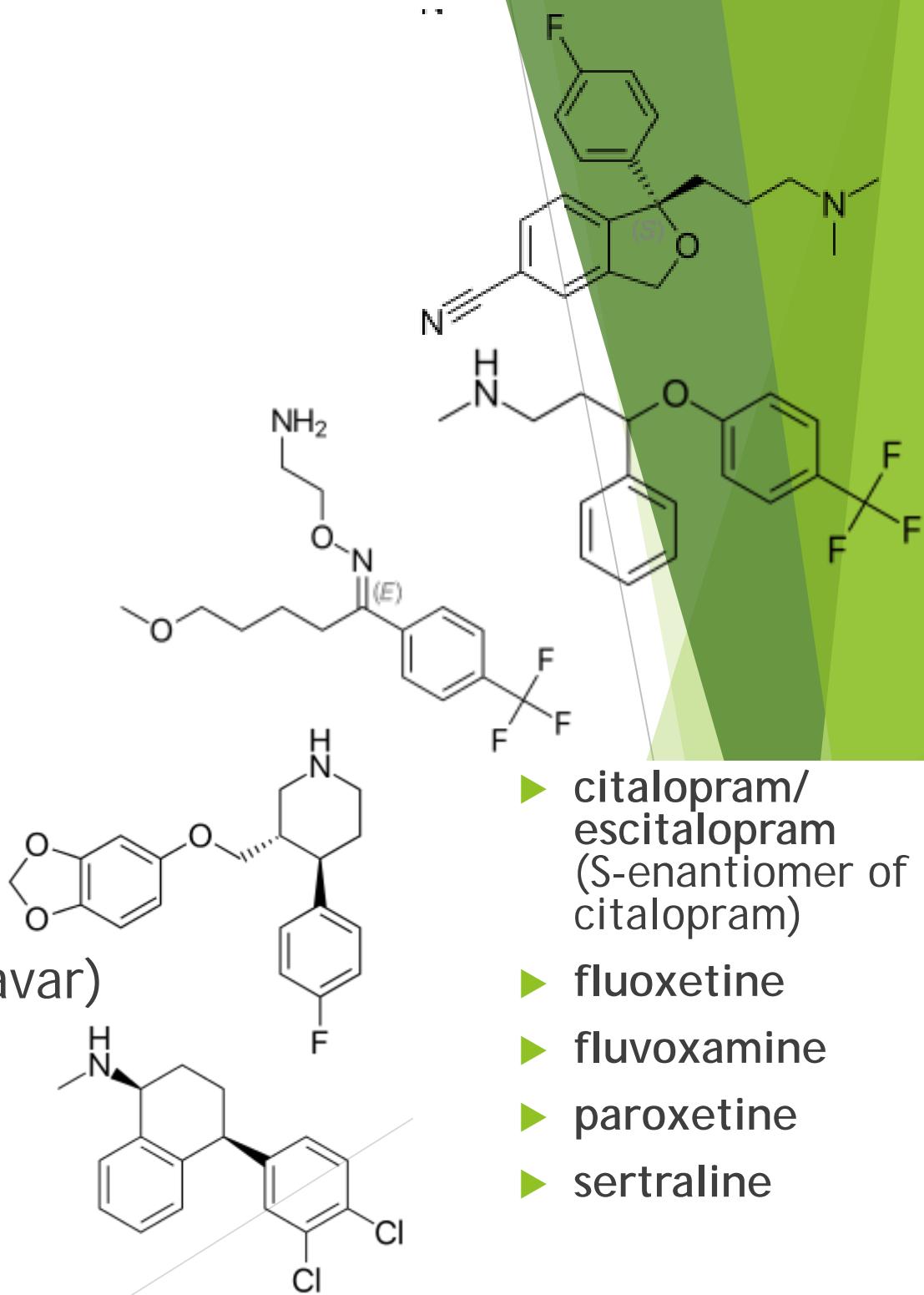
SSRI-szerek

Farmakokinetika:

- ▶ Az SSRI-ok enzim inhibítorkék:
CYP 1A2, 2C19, 2D6, 3A4
→ együtt adott gyógyszerek
mellékhatásai nőnek

Terápiás javallatok:

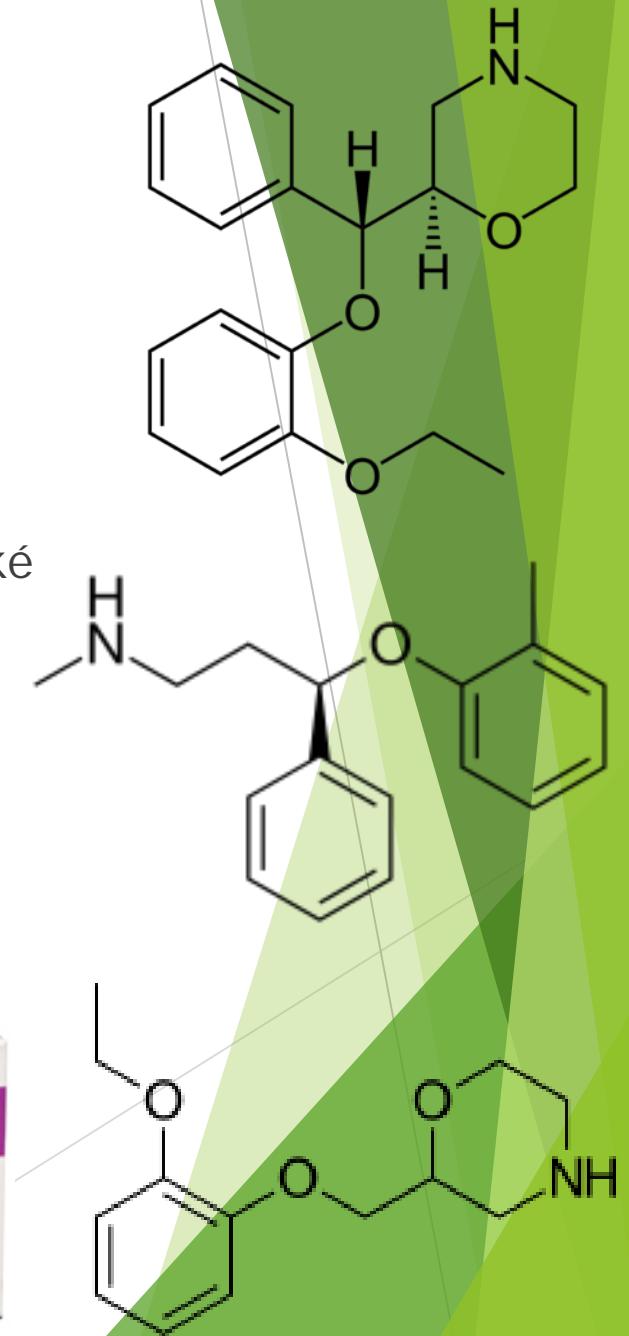
- ▶ Major depresszió,
- ▶ alvászavarok
- ▶ kényszerbetegség (OCD,
obsessive-compulsive disorder)
- ▶ bulémia
- ▶ GAD (generalizált szorongásos zavar)
- ▶ pánik roham
- ▶ közösségi fóbiák



NRI (norepinefrin reuptake inhibítork)

reboxetine (Edronax), atomoxetine, viloxazine

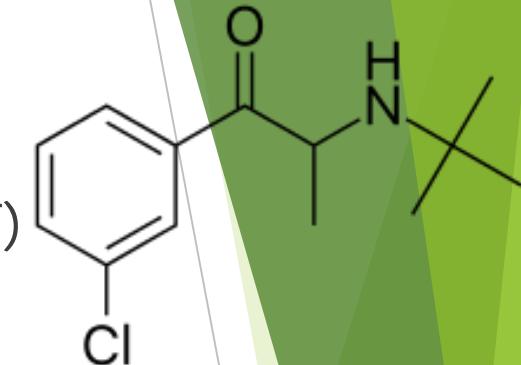
- ▶ Legújabb antidepresszívumok
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Igen-szelektív noradrenalin uptake inhibítork (NET)
 - ▶ de hatékonyságuk depresszióban kisebb, mint a TCA-oké
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ sok, nem túl jól tolerált szer
- ▶ Indikációk:
 - ▶ Nagyon hatékonyan javítja a szociális funkciókat depresszióban
 - ▶ Figyelemhiányos hiperaktív szindrómában (ADHD) (Atomoxetine)



NDRI (norepinefrin dopamin reuptake inhibitorok)

Bupropion (Wellbutrin)

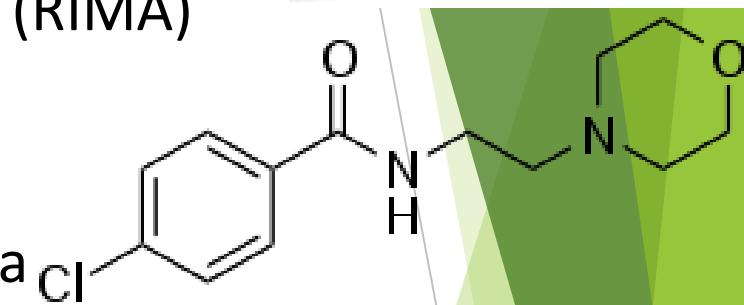
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Gátolja a noradrenalin és dopamin reuptake-et (NET, DAT) (de a szerotonin nem)
 - ▶ De nem okoz eufóriát és nincs abúzuspotenciálja (mint pl. a kokain és az amfetamin)
 - ▶ Antagonista nikotinos receptorokon
 - ▶ Aktiválja a POMC neuronokat a hypothalamusban → étvágycsökkentő
- ▶ Farmakokinetika:
 - ▶ Aktív metabolitokká metabolizálódik.
- ▶ Indikációk:
 - ▶ Nikotin függőség kezelésére
 - ▶ Bupropion + naltrexon → anorexigén
 - ▶ Nem csökkenti a libido-t (mint a legtöbb antidepresszáns)



MAO gátlók

MAO gátlókat kevésbé használják mellékhatásaik és súlyos interakcióik miatt

- Hatásmechanizmus.:
 - MAO-A/MAO-B szelektív gátlása
 - (phenelzin (irreverzibilis nem-szelektív MAO gátló))
 - **moclobemid** (szelektív, reverzibilis MAO-A gátló) (RIMA)
 - (szelegilin (szelektív, irreverzibilis MAO-B gátló))
- Mellékhatások:
 - hirtelen elhagyáskor – orthostaticus hypotonia
 - SSRI szerekkel – „serotonin szindróma”
(hyperthermia, izom merevség, szív- és érrendszeri összeomlás)
 - tiraminnal – „sajt reakció” = hipertenzív krízis
- Terápiás javallatok:
 - Major depresszió
 - szorongás, fóbiák
 - (Parkinson-kór (szelegilin))
- Hasonló szerek: Eprobemide, Toloxatone, Metralindole, stb.



Monoamin receptor antagonisták



Tetraciklikus vegyületek: **mirtazapin**, **mianserin**, **amoxapin**

- Hatásmechanizmus:

- preszinaptikus α_2 R antagonizmus,
- 5-HT R gátlás
- H₁R gátlás
- D₂R gátlás

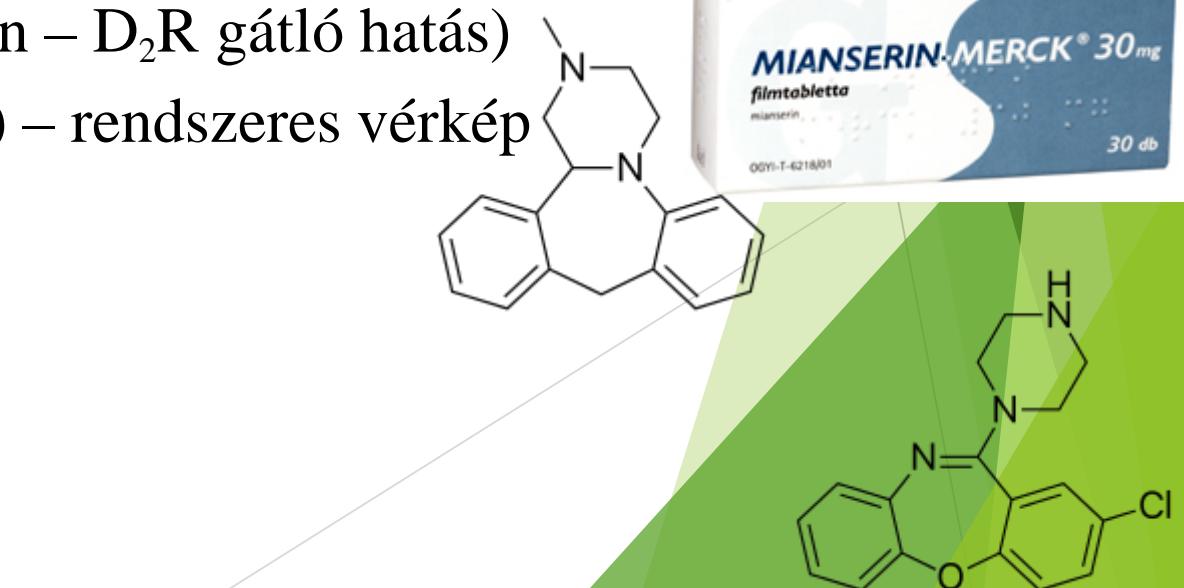


- Mellékhatások:

- nyugtató (mirtazapin, mianserin – H₁R gátló hatás)
- pseudoParkinsonizmus (amoxapin – D₂R gátló hatás)
- csontvelő deprimálás (mianserin) – rendszeres vérkép javasolt.

- Terápiás javallatok:

- Major depresszió



Más Monoamin receptor antagonisták

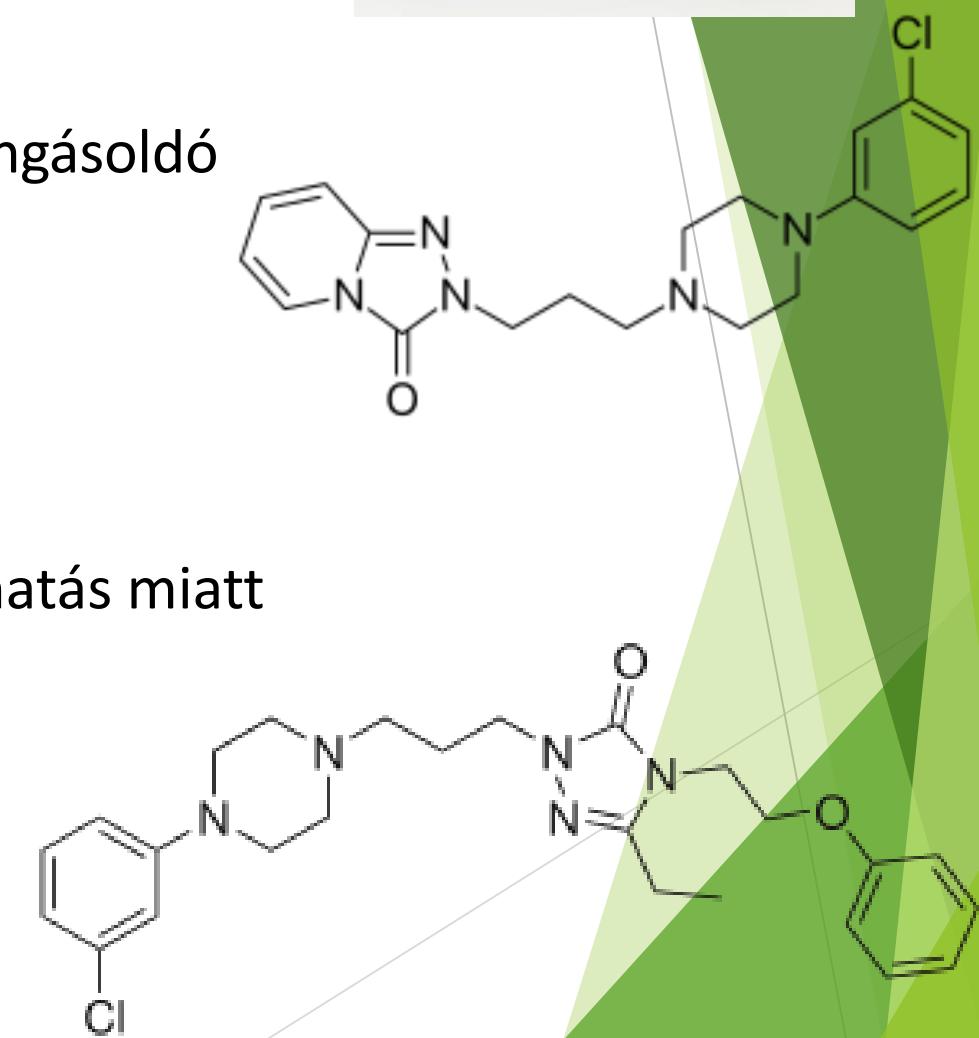
trazodon, nefazodon

- Hatásmechanizmus.:
 - antagonisták az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorokon
 - SERT és NET gátlása



→ antidepresszáns, antipszichotikus, szorongásoldó hatás

- Mellékhatások:
 - nyugtató hatás
 - orthostaticus hypotensio – αR gátló hatás miatt
 - gasztro-intesztinális zavarok
- Terápiás javallatok (depresszión kívül):
 - álmatlanság (trazodon)



Li⁺



- egyértékű kation
- anti-maniás/hangulat stabilizáló szer
- bipoláris depresszió profilaxisára/terápiájára
- Hatásmechanizmus:
 - ion transzportra van hatással
 - Na⁺-mot helyettesíti az idegsejtekben
 - a Li⁺ által keltett akciós potenciál lassabb, mert lassabb a Li⁺ kipumpálása
 - másodlagos jelátvitőkre gyakorolt hatás
 - gátolja a IP₁ → IP₂ átalakulás enzimeit
 - neurotranszmitterekre gyakorolt hatás
 - ↑ szerotonin hatásait
 - ↓ NE, dopamin turnover-ét

- Kiválasztás: veséken át! Na-mal összetéveszti a szervezet, verseng vele
- és ha sok a Na → Li-visszatartás van → mellékhatások,
ha a Li a több → Na-retenció → magas vérnyomás
- Hatásos plazmakoncentráció: 0,6-0,9 mmol/L; 1.5mmol/L fölött már toxikus
→ szűk terápiás ablak
- Mellékhatások:
 - tremor
 - Gátlója a hormon-indukálta cAMP termelést
 - TSH receptorok szétkapcsolása → csökkent thyroid funkciók
 - ADH receptorok szétkapcsolása → diabetes insipidus → veseelégtelenség, oedema
 - szinusz-csomó deprimálása (Na-Li csere)
- Terápiás javallatok
 - Bipolaris zavarok
 - (+ antipszichotikumokkal kombinálva)
 - szkizofrén-hangulatzavarok
 - Unipolaris depresszió
 - terápiarezisztens esetek + kombinálva SSRI, TCA szerekkel

Az Alzheimer-kór kezelése



Alois Alzheimer

Alois Alzheimer

(1864-1915)



Német neuropathológus és Pszichiáter aki 1906-ban írta le egy 51 éves nő klinikai és neuropathológiai jellemzőit: agykéregszorvadást, „szenilis” plakkokat, és neurofibrilláris összecsapzódásokat, szövevényeket, kötegeket.

Alzheimer-kór

- ▶ Definíció:
 - ▶ Fokozatos elbutulás (dementia), mely - a kognitív funkció beszűkülése mellett - magatartásváltozással, viselkedési zavarral és az elbutulást követően kialakuló gyors biológiai leépüléssel jellemezhető.
- ▶ Epidemiológia:
 - ▶ A fejlett országokban a halálozási okok között a negyedik helyen szerepel.
 - ▶ Manapság a 65 év felettesek 5%-át, a 80 év felettesek 20%-át érinti, 95 év felett akár 90%-os gyakoriságú
 - ▶ Magyarországon kétszázezren szenvednek ebben a betegségben

Alzheimer-kór

- ▶ Típusok:
 - ▶ Sporadicus előfordulású,
 - ▶ ez a gyakoribb típus,
 - ▶ inkább az idősebbeket érinti
 - ▶ prognózisa jobb.
 - ▶ Családi;
 - ▶ nagyon ritka: az összes megbetegedés kb. 1-5 %-a.
 - ▶ itt az öröklődésnek nagyobb szerepe van,
 - ▶ általában korábban indul
 - ▶ rosszabb prognózisú.

Alzheimer-kór

A kiváltó okok ismeretlenek.

► Feltételezett faktorok:

► Genetikai adottság

- Alzheimer-kóros betegek elsőfokú rokonai között gyakori a demencia
- familiarisan előforduló Alzheimer-kór esetében a presenilin 1, presenilin 2 és az amyloid precursor fehérje (APP) gének pontmutációja kimutatott.
- kockázati tényező az Apolipoprotein ε4 allél jelenléte is
- sporadicus Alzheimer betegségben genetikai érintettségre utaló eltérés nincs

► Vírus

- „lassú” vírus fertőzésre is gyanakodnak

► Anyagcserezavar

- alumínium-anyagcsere zavara/alumínium bevitel
- dietetikailag megfelelő étkezés és étvágy mellett is jelentős a betegek súlyvesztése: ez utalhat az anyagcsere általános zavarára (pl.: oxidatív folyamatok, E vitamin)

► Környezeti ártalom

► Szocio-ökonómiai tényezők

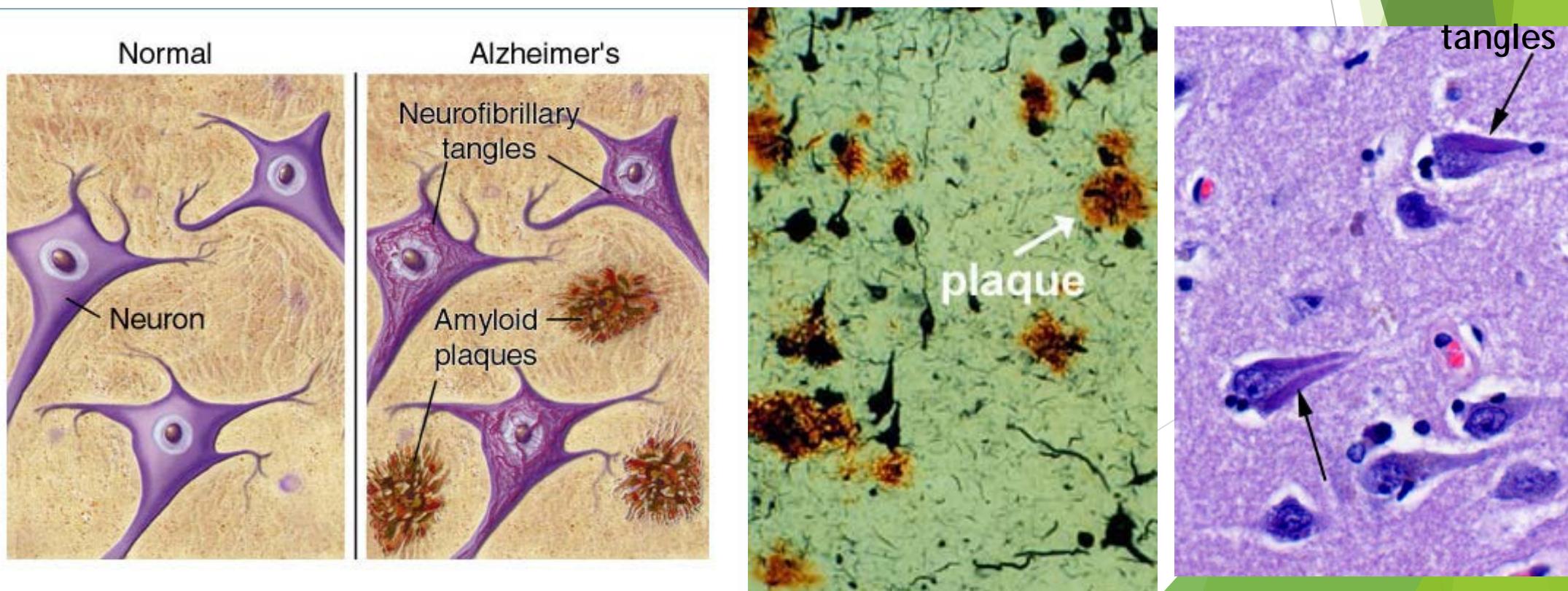
- Az alacsony iskolázottság, alacsony társadalmi pozíció, alacsony jövedelem rizikó faktorként szerepelhetnek.

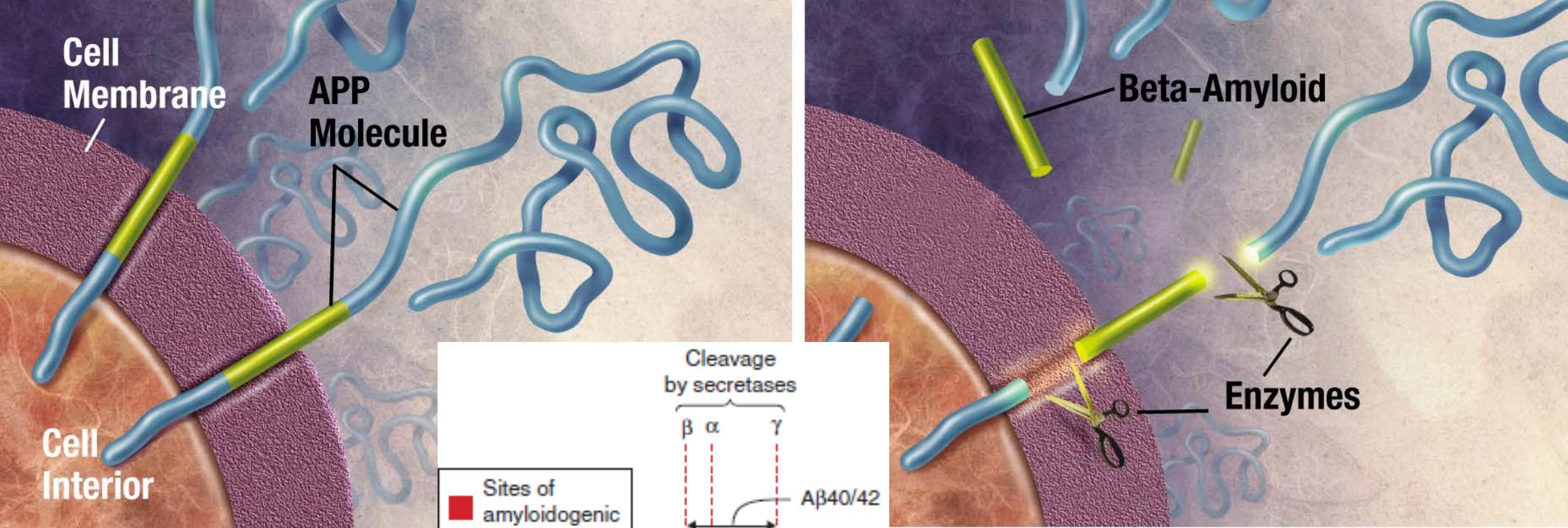
► Immunológiai eltérés

- a betegség folyamán számos immunpathológiai történés is megfigyelhető (acute fazis reakció, a cytokin és a komplement rendszer aktivizálódása).

Az Alzheimer-kór patofiziológiája

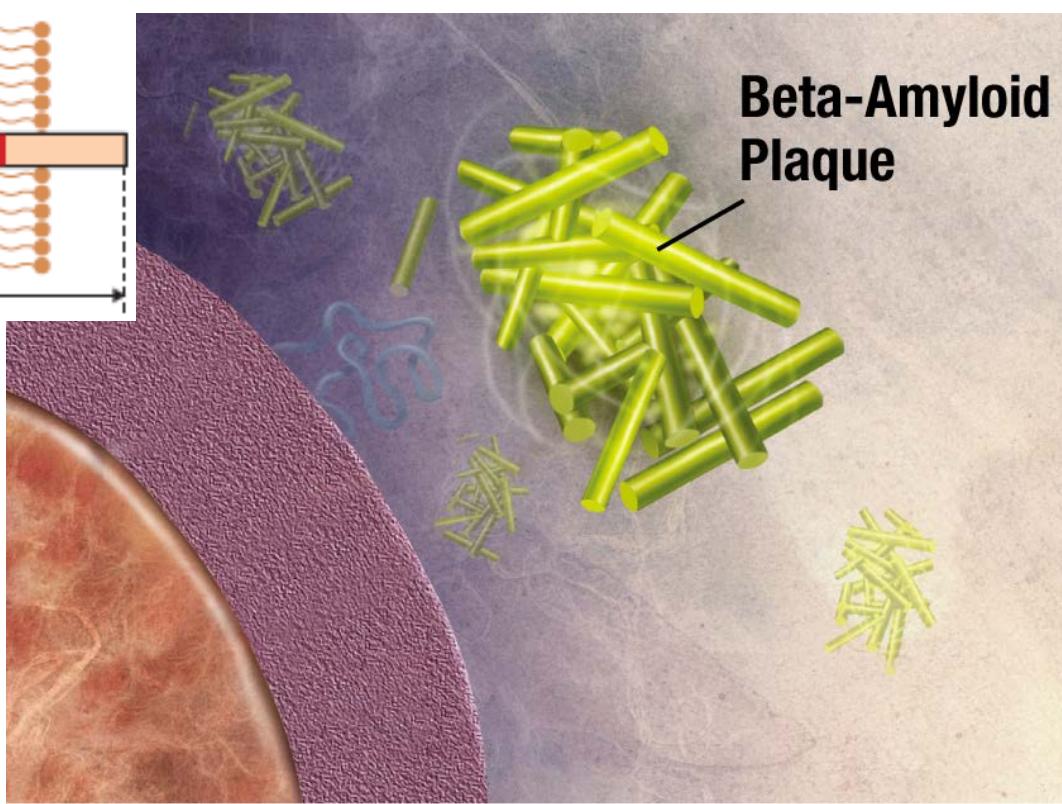
- ▶ Makroszkóposan
 - ▶ kérgei sorvadás (frontotemporálisan és parietálisan).
- ▶ Mikroszkóposan:
 - ▶ szinapszisok és neuronok pusztulnak az agykéregben és limbicus rendszerben sejthalál miatt (főleg apoptosis (necrosis, autofágia)) kolinerg neuron vesztés
 - ▶ neurofibrilláris összecsapzódások/kötegek („tangles”; NFTs)
 - ▶ szenilis/amiloid plakkok (APs)





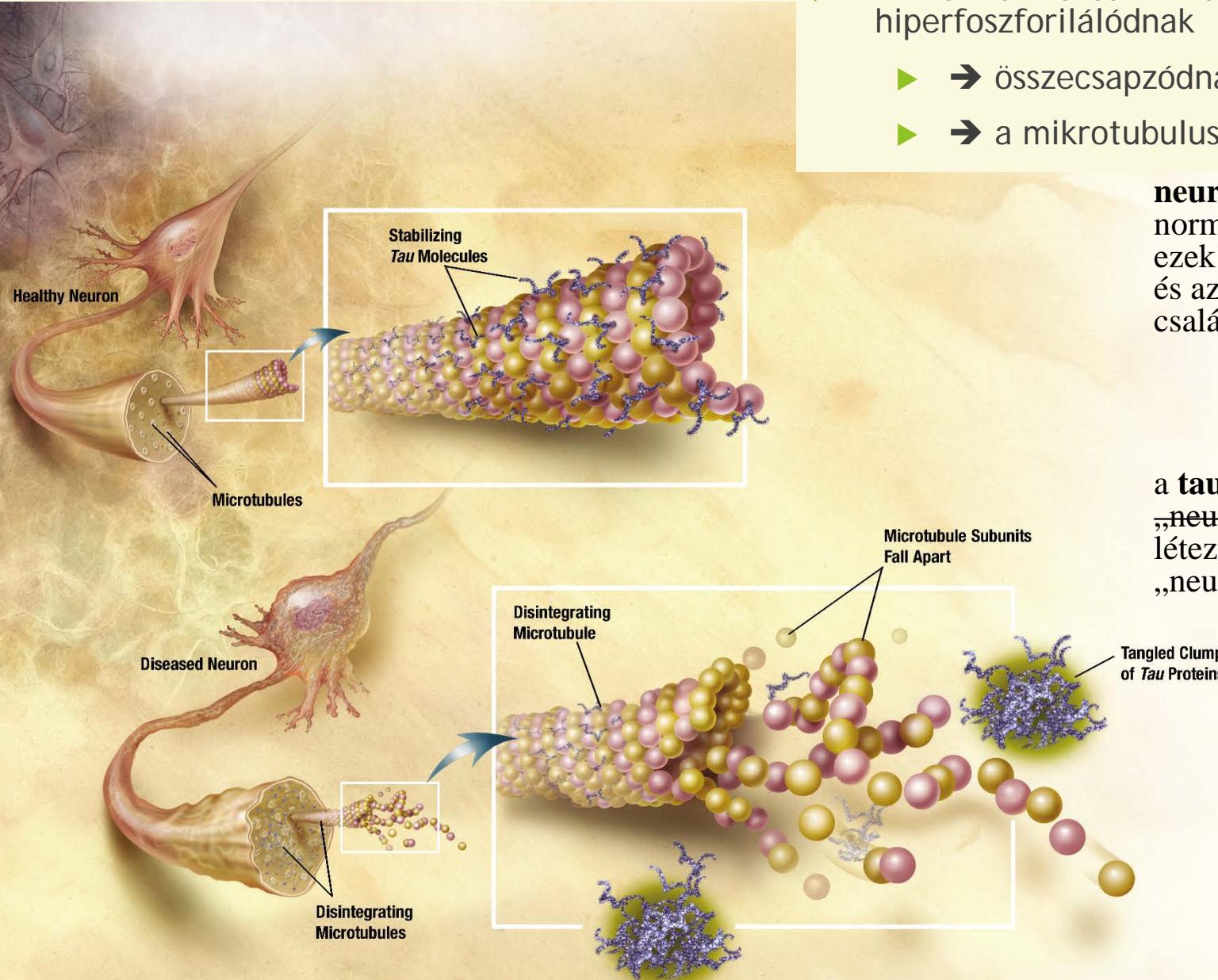
► Amiloid plakkok:

- ▶ oldhatatlan extracelluláris lerakódások
- ▶ **β-amilyloidból (A β)** és összefonódott neurit/axon töredékek halmazából állnak
- ▶ a β-amilyloid (39-43 aminosavból álló peptid) az ún. amiloid prekurzor protein (APP) töredéke, **A β_{40} <A β_{42} a leggyakoribb és plakk-képző**
- ▶ **α-szekretáz szolubilis sAPP-t gyárt = trófikus faktor**
β/γ szekretázok → A β → plakk



- Neurofibrilláris csomók/összegubancolódások („tangles”):

- ▶ intracelluláris aggregátumok
- ▶ sűrű csomókba gubancolódott, hiperfoszforilált **tau fehérjék** (τ protein) alkotják
- ▶ tau fehérjék fiziológiásan is vannak a sejtekben, stabilizálják a mikrotubulusokat (amelyek citoszkeletonon alkotók)
- ▶ Alzheimer-kórban → tau fehérjék abnormálisan hiperfoszforilálódnak
 - ▶ → összecsapzódnak (=NFTs)
 - ▶ → a mikrotubulusok is szétesnek → sejthalál

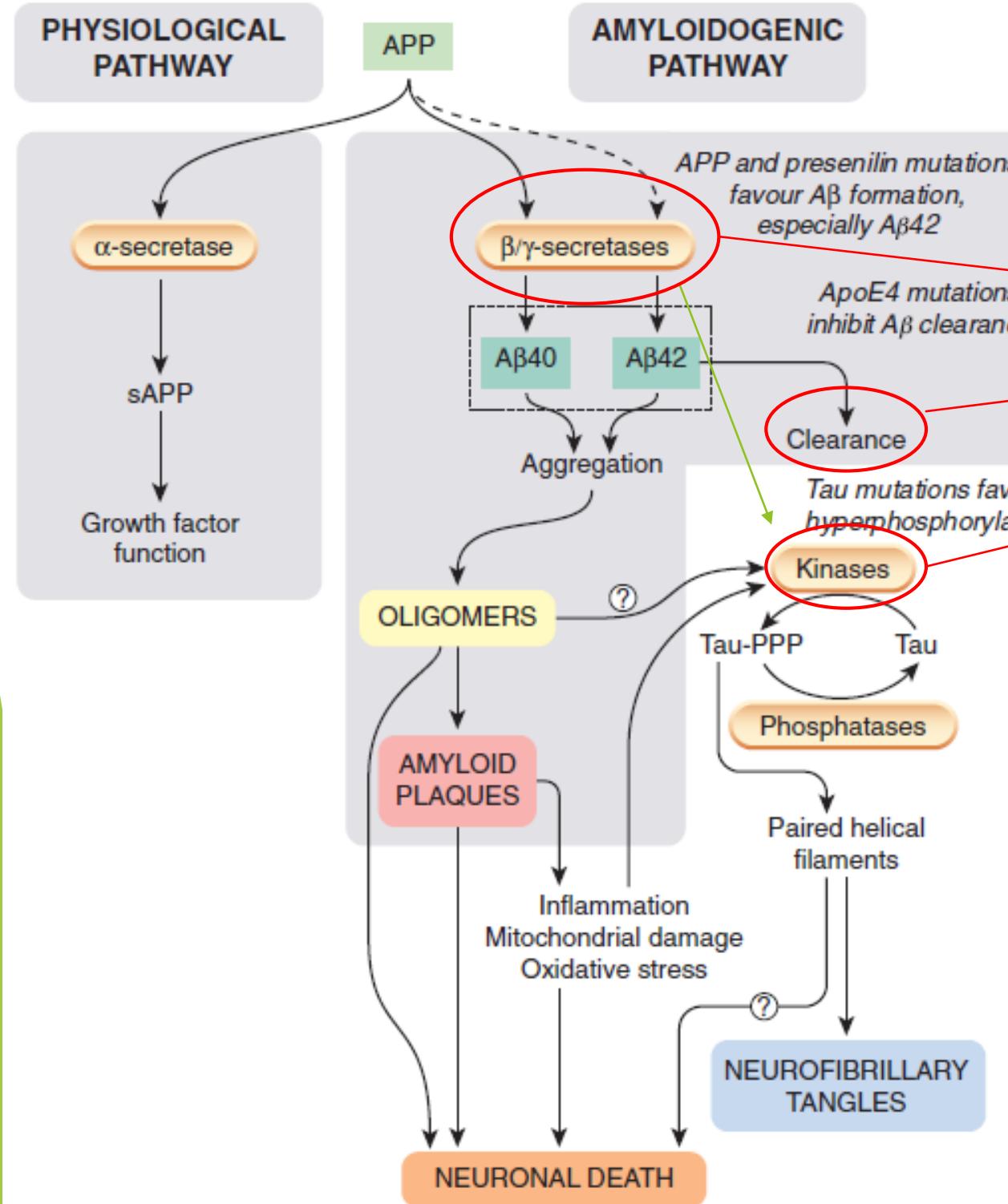


neurofibrillumok/neurofilamentumok: normálisan is vannak az idegsejtekben, ezek is sejtváz/citoszkeleton-alkotók, és az intermedier filamentumok családjába tartoznak;



a **tau-proteinekből kialakult kötegek**, „**neurofibrillumok**” normálisan nem léteznek és csak méretük alapján „**neurofibrilláris**”-ak

Lehetséges Új gyógyszer célpontok



Az Alzheimer-kór patofisiológiája

- ▶ **Immunrendszer** szerepe?
 - ▶ gyulladásos mediátorok és más immun-anyagok vannak a plakk közelében
- ▶ **A kolinerg folyamatok** nagymértékben károsodnak,
 - ▶ különösen az előagy alapján a Mynert-féle nucleus basalisban található nagy neuron rendszer.
 - ▶ ez inkább következmény, mint ok
- ▶ **Szerotoninerg és noradrenerg** sejtek is elvesznek
 - ▶ a raphe magok szerotoninerg neuronjai
 - ▶ a locus coeruleus noradrenerg sejtjei,
 - ▶ ugyanakkor MAO-B aktivitás emelkedik.
- ▶ **Glutamát** és más serkentő neurotranszmitterek
 - ▶ neurotoxicitás
- ▶ Emelkedett **koleszterin** szint
 - ▶ Az agyi neuronok emelkedett koleszterol szintjei módosíthatják a sejtmembrán funkcióit és egy olyan kaszkádot eredményezhetnek, melyek plakk képződéshez vezetnek.
- ▶ **Ösztrogén-hiány**
 - ▶ az ösztrogén az idegi növekedési faktorral kölcsönhatva serkenti a szinaptikus növekedést; antioxidant és a kolinerg működéshez is szükséges

Az Alzheimer kór tünetei

Kognitív tünetek:

- ▶ memória vesztés, emlékezetzavar (szegényes felidézési képesség és dolgok elvesztése),
- ▶ aphasia (beszédzavar; körülírás és anomia (nevek, szavak nem jutnak eszébe));
- ▶ apraxia (begyakorolt mozgások elvégzésére irányuló képesség elvesztése);
- ▶ agnosia (érzékelt tárgyak vagy lények fel nem ismerése);
- ▶ dezorientáltság (az idő érzékelésének károsodása és ismerős emberek felismerésének képtelensége);
- ▶ végrehajtó működések zavara (cselekvés előretervezése, döntéshozatal, megosztott figyelem)

Nem-kognitív tünetek:

- ▶ affektív zavarok (szorongás, félelemérzés, depresszió)
- ▶ pszichotikus tünetek (hallucinációk és téveszmék),
- ▶ indíték és késztetés zavara (nyugtalanság, fokozott mozgástörekvés, vándorlás/barangolás)
- ▶ viselkedés zavarok (személyiségváltozás, fizikális és verbális agresszió, harciasság, együttműködési képtelenség)
- ▶ motoros hiperaktivitás, ismétlődő tevékenységek, ismétlődő manierizmus (szokatlan mozgás)
- ▶ egyéb neurológiai tünetek (járászavar, vegetatív zavarok)

Funkcionális tünetek:

- ▶ önellátási képtelenség (öltözés, fürdés, toalett, evés; ebben a sorrendben).

A kognitív hanyatlás szakaszai I.

1. Szakasz	Normál	Az intellektuális működésben sem szubjektív, sem objektív változás nincs.
2. Szakasz	Feledékenység	Panaszok dolgok elvesztéséről vagy ismerősök neveinek elfelejtéséről. Nem befolyásolja a munkavégzést ill. a szociális funkciókat. Általában a normál öregedés része.
3. Szakasz	Kezdődő zavartság	A kognitív hanyatlás befolyással van a munkára és a szociális funkciókra. Anomia, beszélgetés folyamán nehézség a megfelelő szó használatában és emlékezési nehézségek vannak jelen és a családtagok ezt észreveszik. A memória elvesztése a beteget aggodalommal töltheti meg.
4. Szakasz	Előrehaladott zavartság (kezdődő AD)	A beteg már nem képes elintézni pénzügyeit vagy a házimunkát. Nehézségek a friss események felidézésében. A beteg kezdi kivonni magát a nehéz feladatokból és kezdi feladni hobbijait. A memória problémákat esetleg tagadja.

A kognitív hanyatlás szakaszai II.

5. Szakasz	Korai dementia (mérsékelt AD)	A beteg már nem képes segítség nélkül túlélni. A beteg gyakran dezorientált az időt illetően (nap, év, évszak). Nehezen választja ki ruháját. A friss események felidézési képessége súlyosan károsodott; a beteg elfelejthet néhány részletet az életéből (pl. melyik iskolába járt vagy mi volt a foglalkozása). A szellemi funkciók napról napra változhatnak, ingadozhatnak. A betegek általában tagadják problémáikat. Gyanakvóvá vagy síróssá válhatnak. Elveszik a biztonságos vezetés képességét.
6. Szakasz	Közepes dementia (mérsékelt súlyos AD)	A betegek segítséget igényelnek a minden nap élet dolgaiban (pl. fürdés, öltözködés). A betegeknek nehezen értelmezik a környezetüket.; elfeledhetik a családtagok vagy a gondozó nevét. A múltbeli életük legtöbb részletét elfelejtik. Nehezükre esik 10-től visszafelé számolni. Az agitáció, paranoia és a téveseszme általános.
7. Szakasz	Késői dementia	A beteg nem képes beszélni (esetleg csak morog vagy sikít), nem képes járni és táplálkozni egyedül. Vizelet és faces visszatartási képtelenség lép fel. Az öntudat a kábultságig vagy kómáig korlátozódik.

Diagnosztizálás

A klinikai diagnosztika eszközei:

- ▶ a pszichometriai vizsgálatok (MMSE - Mini Mental State Examination(Folstein))
- ▶ az Ischaemiás skála, → az Alzheimer-kór és vascularis dementia közötti differenciálásra
- ▶ a koponya CT, mely korai szakaszban mutatja ki a temporális lebeny mediális részeinek sorvadását
- ▶ az MRI, melyen még jobban (92%-os biztonsággal) ábrázolódik ki a betegség
- ▶ a SPECT-nek az Alzheimer-betegség és a vascularis dementia elkülönítésében van nagy szerepe
- ▶ a PET a beteg állapotváltozását tükrözi és a gyógyszerhatásokat
- ▶ a markerek,
 - ▶ genetikai; kialakulás valószínűségét mutatja meg, (apolipoprotein E4 allél)
 - ▶ kimutatásának, másik típusa az állapotjelző markerék, ekkor a vér alakos elemeket és a bőrfibroblastokat vizsgálják

Mini Mental State teszt (Folstein nyomán)

1.	Időbeli tájékozódás	Év, évszak, hónap, a dátum és a hét napja.	0 - 5 pont
2.	Térbeli tájékozódás	Ország, megye, város, épület, helység.	0 - 5 pont
3.	Bevésés (megjegyzés)	A vizsgált személy ismételje el a „rózsa, labda, kulcs” szavakat.	0 - 3 pont
4.	Figyelem	Számoljon száztól hetesével visszafelé vagy mondja ki a „világ” szót visszafelé.	0 - 5 pont
5.	Felidézés	A „rózsa, labda, kulcs” szavaké	0 - 3 pont
6.	Megnevezés	Tollat és karórát mutatunk a vizsgált személynek	0 - 2 pont
7.	Ismétlés	Mondja utánam: „Ne legyen semmi de és semmi ha!”	
8.	Háromtagú verbális utasítás (hármas parancs)	Vegyen egy darab papírt a jobb kezébe, tépje ketté és tegye le a padlóra	0 - 3 pont
9.	Írásos parancs	Cédula, ráírva: „Csukja be a szemét!”	0 - 1 pont
10.	Írás	Írjon egy spontán mondatot.	0 - 1 pont
11.	Alkotás	Rajzoljon két összekapcsolt ötszöget.	0 - 1 pont
Összesen:		0 - 30 pont	

Értékelés: 24 pont alatt a demencia valószínű, a nem demensek 24 vagy a felett teljesítenek.

(Az iskolázatlanok demencia nélkül is teljesíthetnek 24 értékpont alatt, míg jóval iskolázott egyéneknél

pl. 26 értékpont is jelenthet dementiát - erre külön értékelő táblázat van).

3.2. Melléklet

A Mini-Mental teszt (MMSE)

ORIENTÁCIÓ

Milyen nap van ma?

5

Milyen évet írunk?

Milyen hónapban járunk?

Hányadika van?

Melyik napja van a hétnek?

Milyen évszakban járunk?

Hol vagyunk most?

5

Milyen országban?

Milyen városban?

Milyen megyében van ez a város?

Milyen intézményben vagyunk?

Hányadik emeleten vagyunk?

MEGJEGYZŐ EMLÉKEZÉS

Három szó megismétlése:

CITROM, KULCS, LABDA

Kísérletek száma:

3

FIGYELEM ÉS SZÁMOLÁS

Száztól hetesével számoljon visszafelé,
vagy betűzze a VILÁG szót visszafelé

5

FELIDÉZŐ EMLÉKEZÉS:

a korábbi három szó felidézése

3

NYELVI ÉS EGYÉB FELADATOK

Megnevezés: karóra, ceruza

2

Mondatismétlés: „Semmi de, és semmi ha.”

1

Hármasparancs: „Vegye a kezébe a papírt,
hajtsa ketté, és adja vissza!”

3

Olvasás: „Olvassa el és tegye meg!

1

CSUKJA BE A SZEMÉT!”

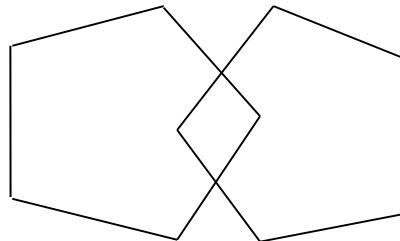
1

Írás: „Írjon le egy mondatot, kérem!”

1

ÁBRAMÁSOLÁS: másolja le az alábbi rajzot!

1



ÖSSZPONTSZÁM

A MMSE kerekített átlagos pontszáma az életkor és iskolázottság függvényében*

Életkor	0-4 év	5-8 év	9-12 év	>12 év	Átlag
18-24	23	28	29	30	29
25-29	25	27	29	30	29
30-34	26	26	29	30	29
35-39	23	27	29	30	29
40-44	23	27	29	30	29
45-49	23	27	29	30	29
50-54	22	27	29	30	29
55-59	22	27	29	29	29
60-64	22	27	28	29	28
65-69	22	27	28	29	28
70-74	21	26	27	29	27
75-79	21	26	27	28	26
80-84	19	25	26	28	25
≥85	20	24	26	28	25
Átlag	22	26	29	29	29

Az iskolázottság és életkor szerinti normál értéktől 3, vagy annál több ponttal elmaradó eredmény klinikailag szignifikáns kognitív funkciózavart valószínűsít.

*Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S. és Folstein, M. F. (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level JAMA **269**; 2386-91.

Az Alzheimer-kór kezelése

- kolinészteráz bénítók
 - donepezil
 - rivastigmin
 - galantamin
 - ladostigil
 - tacrin
 - huperzin A
 - NMDA antagonisták
 - huperzin A
 - memantin
 - ensaculin
 - MAO-gátlók
 - ladostigil
 - bifemelan
 - ergoloid
 - neurotróf/növekedési faktor enhancer-ek
 - ladostigil
 - dihexa
 - lateprinim
 - ösztrogén
 - Anti-amyloid antitestek
 - bapineuzumab
 - Glükóz felhasználás módosítói
 - rosiglitazon
(PPAR γ R agonista)
 - nACh-R agonisták
 - galantamin
 - 5-HT-R antagonisták
 - memantin
 - ensaculin
 - pirdin-ek (cerla/idalo/*latre)
 - lecozotan
 - γ -secretáz gátlók
 - semagacestat
 - Antioxidánsok
 - Ginkgo biloba kivonat
 - tocoferol (E-vitamin)
 - aszkorbinsav (C-vitamin)
 - ösztrogén
 - Agyi véráramlás-fokozók
 - vinpocetin
 - piracetam
 - pentoxifillin
 - statinok
 - ibuprofen
 - indometacin
 - NSAID-ok
 - pravastatin
 - lovastatin
- *
- *Megbuktak humán fázis III vizsgálatokban
(Alzheimer kezelésére)

Kolinészteráz bénítók - Donepezil

ARICEPT 5 mg filmtabletta; ARICEPT 10 mg filmtabletta



► Hatásmechanizmus:

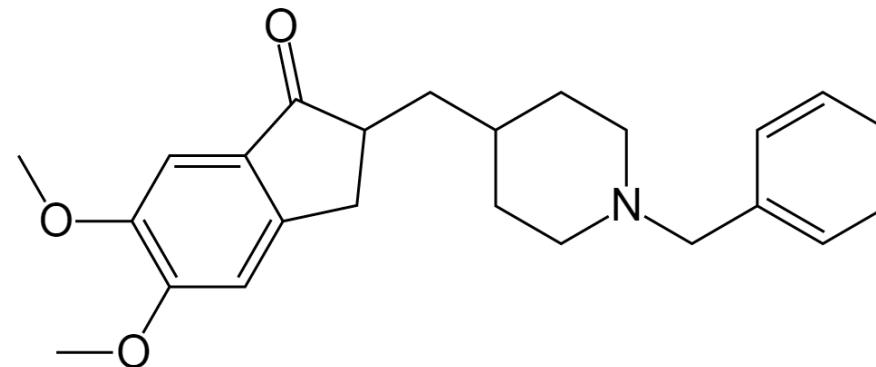
- ▶ specifikusan és reverzibilisen gátolja az acetilkolineszterázt
- ▶ ezerszer erősebben gátolja az acetilkolineszterázt, mint a perifériás butiril kolineszterázt.

► Javallat:

- ▶ Enyhe és mérsékelten súlyos AD-ben (MMSE 10-26).
- ▶ 6-9 hónapig kognitív javulás, majd fokozatos romlás
- ▶ Javítja az alvás iapnoe-t és az Alzheimer-es betegek járását

► Mellékhatások:

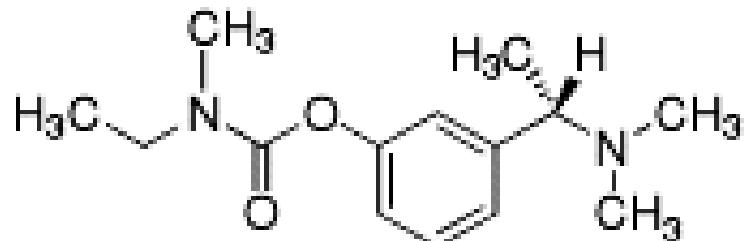
- ▶ hasmenés,
- ▶ izomgörcs,
- ▶ gyengeség,
- ▶ hányinger, hányás,
- ▶ fejfájás
- ▶ álmatlanság.



Kolinészteráz bénítók - Rivastigmin

EXELON 1.5 mg kemény kapszula; EXELON 3 mg kemény kapszula; EXELON 4.5 mg kemény kapszula;
EXELON 6 mg kemény kapszula

- ▶ Fizostigmin-származék
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ nem specifikus acetilkolin- és butirilkolin-észteráz-gátló
 - ▶ elméletileg centrálisan hat, a perifériás enzimeket nem gátolja
- ▶ Farmakokinetika:
 - ▶ metabolizmus: kolinészterázok által (nem CYP450)
 - ▶ Létezik belőle transzdermális tapasz is (nem Magyarországon)

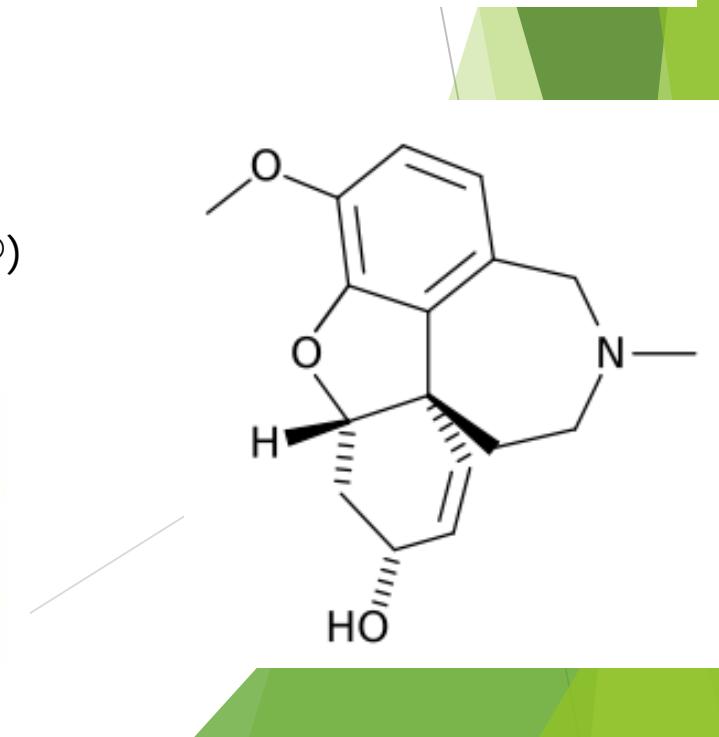


Kolinészteráz bénítók - Galantamin

- ▶ hóvirág hagymájából és virágából kinyerhető alkaloida
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ gyenge, kompetitív kolinészteráz-bénító
 - ▶ nACh-receptor agonista is
- ▶ Farmakokinetika:
 - ▶ orálisan is jól felszívódik: biohasznosulás 80-100%
 - ▶ nagyon kicsit kötődik plazmafehérjékhez (18%)
 - ▶ CYP2D6, CYP3A4 metabolizálja
- ▶ Javallat:
 - ▶ Alzheimer- és vaszkuláris dementia
Kb 9 hónapig tartó kognitív javulást képes okozni. (Nivalin®)
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ hányinger, hányás
 - ▶ hasmenés
 - ▶ fejfájás
 - ▶ szédülés

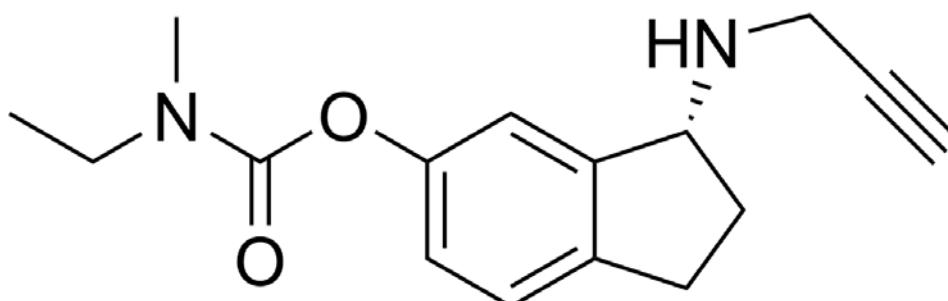


Galanthus caucasicus



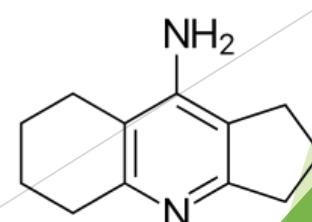
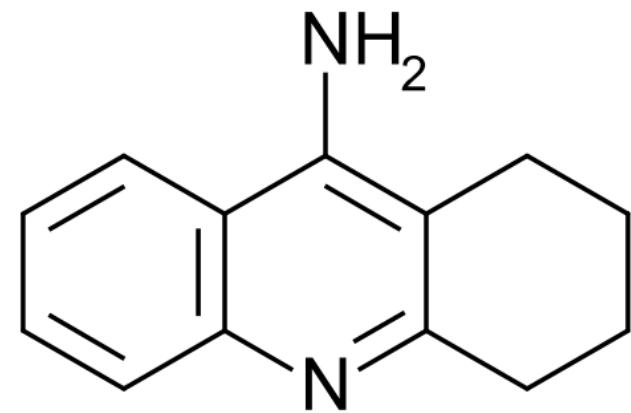
Kolinészteráz bénítók - Ladostigil

- ▶ relatíve új szer (2000-es évek), kísérleti vegyület
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ nem-szelektív, reverzibilis kolinészterázgátló
 - ▶ irreverzibilis MAO-B gátló
 - ▶ növeli az expresszióját neurotróf faktoroknak, mint GDNF (glia) és BDNF
- ▶ Javallat:
 - ▶ Alzheimer-kór
 - ▶ Lewy-testes betegség (dementia)
 - ▶ Parkinson-kór (bár itt az ACh-szintet csökkenteni kell, a MAO-B gátlás hatását használják ki)
 - ▶ antidepresszáns hatású is (BDNF-emelés miatt)
→ Parkinson/Alzheimer-kört kisérő („komorbid”) depresszió ellen



Kolinészteráz-bénítók - Tacrine

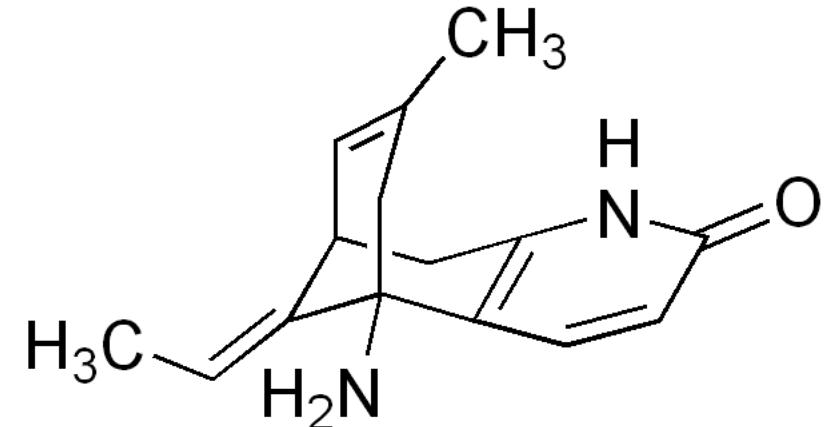
- ▶ első centrális kolinészteráz-bénító Alzheimer kezelésére (Cognex®) (már kivonták)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ központilag ható kolinészteráz bénító
 - ▶ (hisztamin-N-metiltransferáz gátló is)
- ▶ Farmakokinetika:
 - ▶ gyenge biohasznosulás
 - ▶ CYP1A2 metabolizálja
 - ▶ metabolitja (hydroxy-tacrine/velnacrine) szintén aktív
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ hányinger,
 - ▶ hasmenés,
 - ▶ vizelettartási nehézségek (inkontinencia)
 - ▶ máj toxicitás



Hasonló hatóanyag még mindig forgalomban Oroszországban: ipidacrine (Neiromidin®)

Kolinészteráz-bénítók, NMDA-antagonisták - Huperzine A

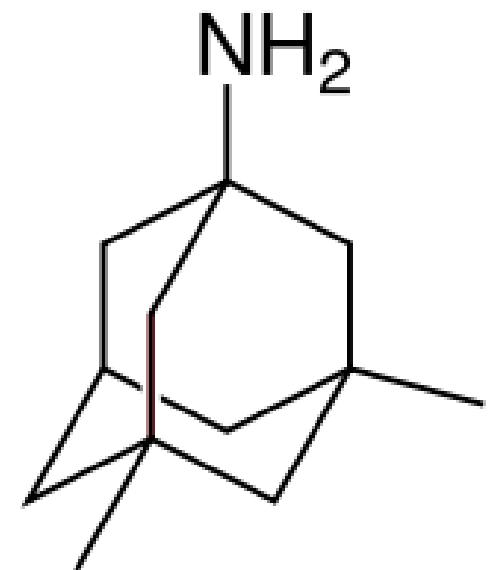
- ▶ relatíve új szer (1990')
- ▶ Korpafüvekben található (Huperzia fajok)
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ recerzibilis acetilkolinészteráz gátló
 - ▶ NMDA receptor antagonista
(→ glutamát excitotoxicitás ellen)
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ enyhe kolinerg mellékhatások:
hányinger, hányás, hasmenés



Huperzia serrata

NMDA-antagonisták -Memantin

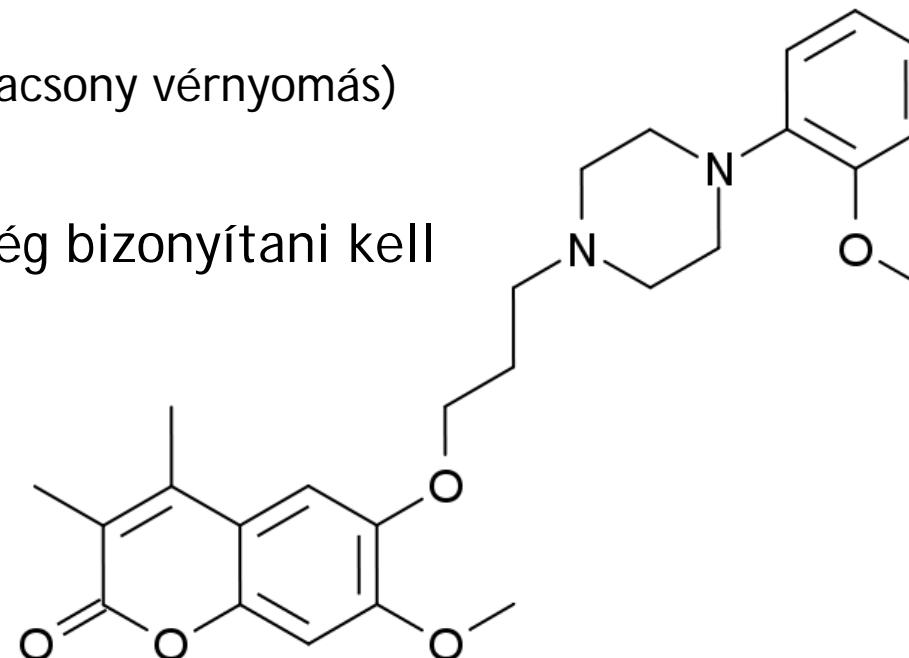
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ NMDA-receptor antagonista
 - ▶ D2-receptor agonista
 - ▶ 5-HT3 rec antagonist
 - ▶ ideg típusú nACh-rec antagonist (\rightarrow kognitív funkciók kezdeti romlása, később: receptor upreguláció \rightarrow krónikus használat = kognitív javulás)
 - ▶ σ 1 receptor agonista
- ▶ Javallatok:
 - ▶ mérsékelt-súlyos Alzheimer-kór
 - ▶ Lewy-testes dementia
 - ▶ monoterápiára vagy kolinészterázbénítókkal együtt kombinációban
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ székrekedés
 - ▶ zavartság
 - ▶ szédülés
 - ▶ fejfájás
 - ▶ köhögés
 - ▶ magas vérnyomás



NMDA-antagonisták - Ensaculin

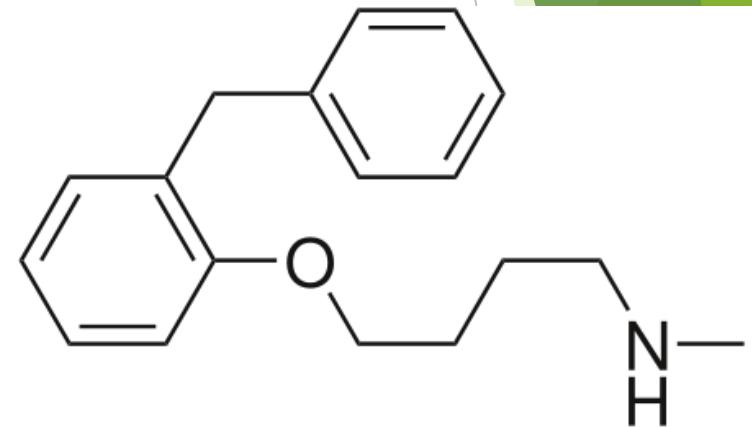
- ▶ relatíve új szer (2000'), kísérleti vegyület
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ gyenge NMDA antagonistá
 - ▶ 5HT_{1A} agonist
- ▶ Hatás:
 - ▶ nootróp
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ orthostaticus hypotensio (alacsony vérnyomás)

A hatékonyságot emberekben még bizonyítani kell



MAO-bénítók - Bifemelan

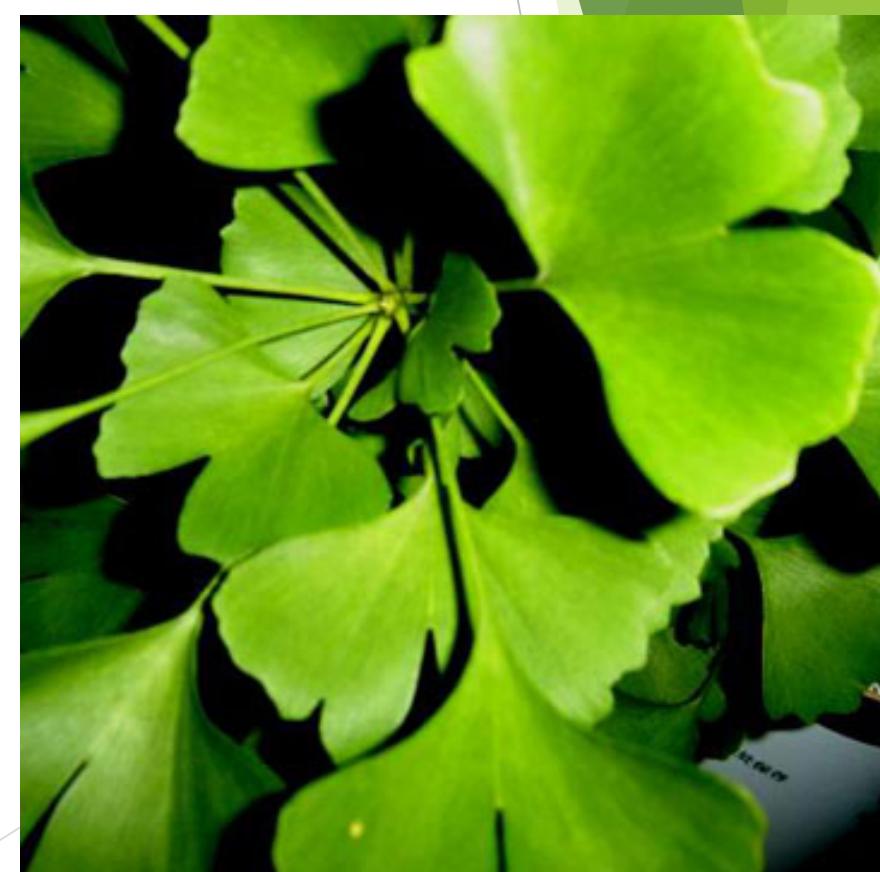
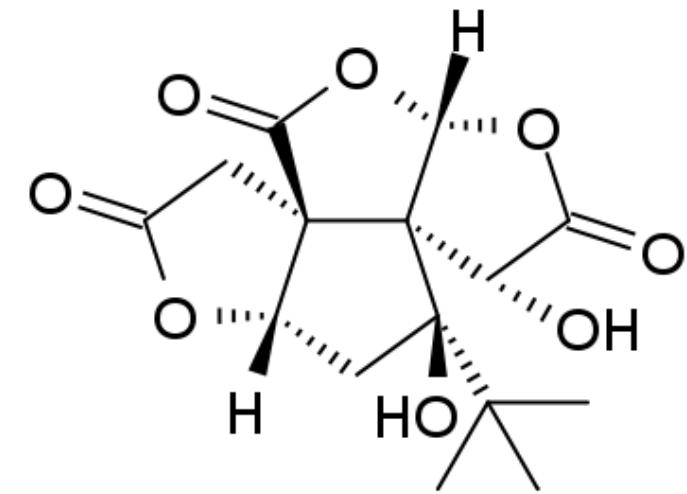
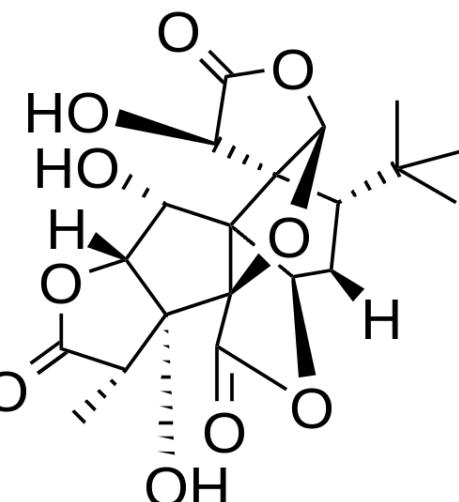
- ▶ Gyártévek: Alnert®, Celeport®
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ reverzibilis MAO-A gátló
 - ▶ irreverzibilis MAO-B gátló
 - ▶ gyenge noradrenalin reuptake gátló
 - ▶ stimulálja a cholinerg rendszert az agyban
(ismeretlen mechanizmussal)
- ▶ Hatások:
 - ▶ antidepresszáns
 - ▶ nootróp,
 - ▶ neuroprotektív,
- ▶ Javallatok:
 - ▶ depresszió
 - ▶ időskori dementia,
 - ▶ cerebrális infarktus,
 - ▶ glaucoma (ismeretlen mech.)



Egyéb szerek – *Ginkgo biloba* kivonat

- ▶ A Bilobalide egy biológiaileg aktív terpén trilakton a páfrányfenyőből (*Ginkgo biloba*).
 - ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ negatív allosztérikus modulátor a GABA_A és a GABA_A-rho receptorokon (utóbbi olyan GABA-csatorna, mely csak rho-alegységekből áll)
 - ▶ feltehetően a kognitív és memória-funkciókért felelős alegységekre szelektív , pl. α5
 - ▶ antioxidant

- ▶ A Ginkgolid B egy diterpén trilakton 6db öttagú gyűrűvel
 - ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ antagonist a PAF receptoron
→ kadriovaszkuláris körkép kezelésére)
 - ▶ Glycin-receptor nem-kompetitív inhibítora
→ cerebrovaszkuláris körképek és migrén kezelés

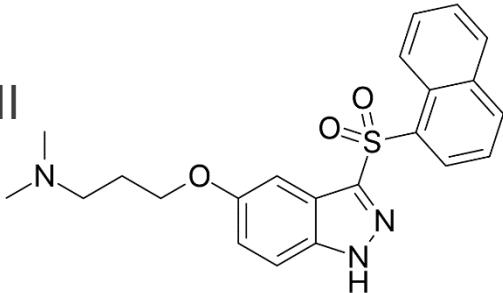


Gyárinevek: Bilobil, Gincosan, Gingium, Tebofortan

Egyéb szerek - „-pirdin”ek (5-HT antagonisták)

Cerlapirdin

- ▶ 2011-ben jutott fázis II klinikai vizsgálatba



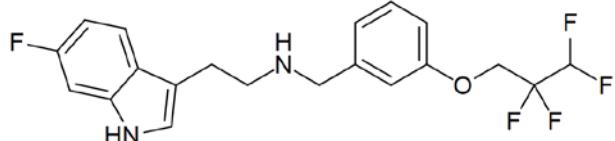
Hatásmechanizmus:

- ▶ szelektív 5-HT₆ receptor antagonista

Javallat:

- ▶ Alzheimer-kór
- ▶ schizophrenia kognitív zavarainak kezelésére

Idalopirdin



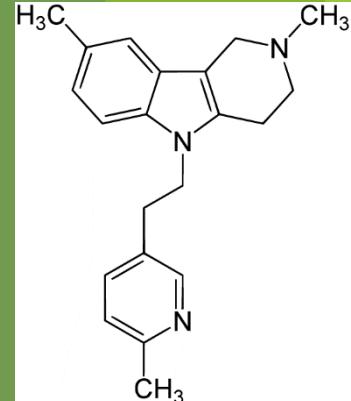
- ▶ Elbukott humán fázis III vizsgálatban

Hatásmechanizmus:

- ▶ potens és szelektív 5-HT₆ receptor antagonista

Javallat:

- ▶ Alzheimer-kór
- ▶ schizophrenia kognitív zavarainak kezelésére



Latrepirdin dimebolin-ként is ismert

- ▶ A latrepridin minden fázis III vizsgálatában megbukott Alzheimer-kór kezelésére

Hatásmechanizmus:

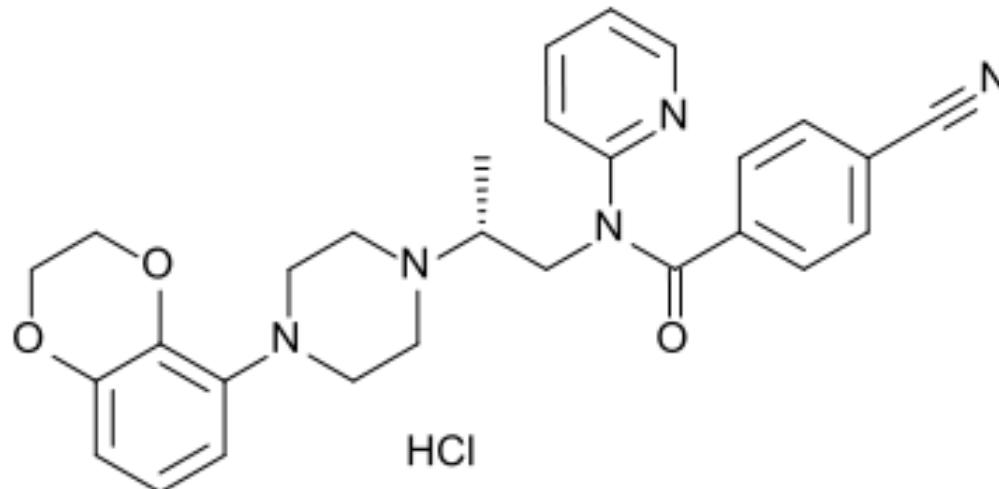
- ▶ gátolja az α-adrenerg, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, és 5-HT₆ receptorokat
- ▶ gáútolja a neurotoxikus beta-amyloid fehérjék hatását
- ▶ L-type calcium csatornákat is gátol
- ▶ modulálja az AMPA és NMDA glutamát receptorokat
- ▶ gátol új célpontokat, mint mitokondriális pórusokat

Javallat:

- ▶ Alzheimer-kór
- ▶ nootróp, neuroprotektív hatás

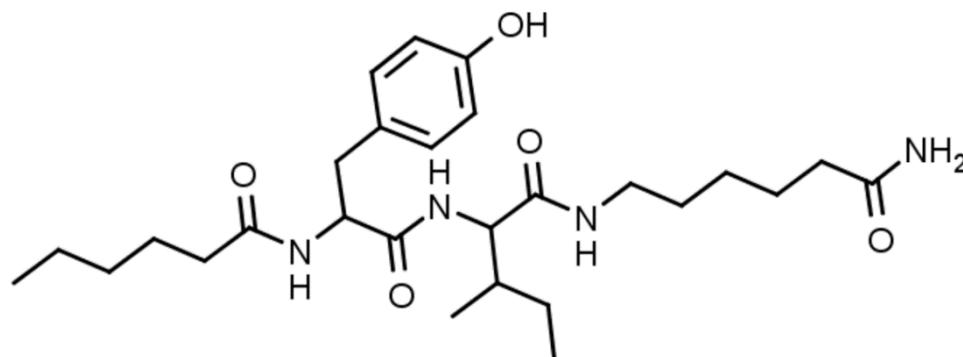
Egyéb szerek - Lecozotan

- ▶ 2008 júniusban, az első, fázis III klinikai vizsgálat lezárult
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ kompetitív, szelektív 5-HT_{1A} receptor antagonista
 - ➔ növeli a kálium-kiváltotta acetylkolin- és glicin-felszabulást



Egyéb szerek - Dihexa

- ▶ nagyon új szer (2010')
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ nagy affinitással kötődik a hepatocita növekedési faktorhoz (HGF) és növeli a hatását a receptorán
 - ▶ egy neurotróf aktivitás-vizsgálatban hét nagyságrenddel potensebbnek adódott a dihexa, mint a BDNF (brain-derived neurotrophic factor)



Egyéb szerek - Leteprinim

► Hatások:

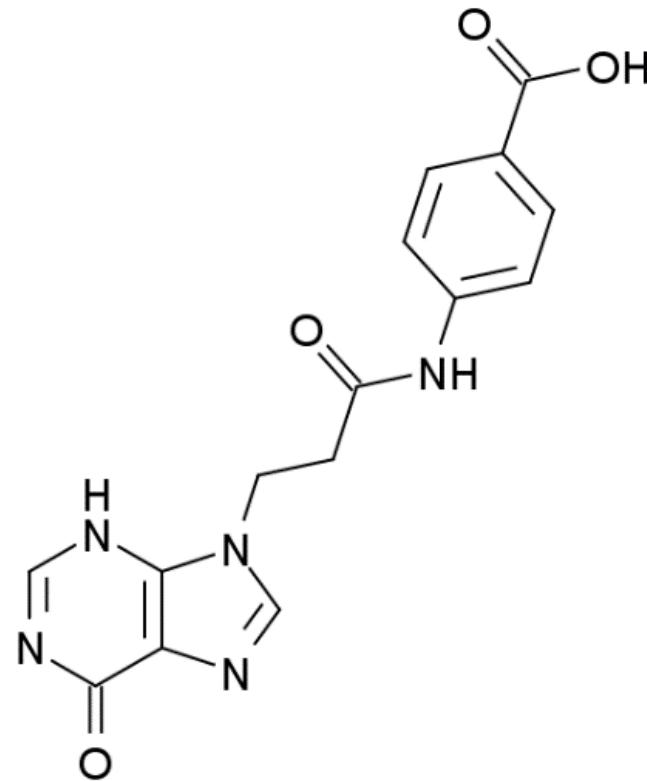
- ▶ neuroprotektív és nootróp hatások

► Hatásmechanizmus:

- ▶ serkenti az idegi növekedési faktorok felszabadulását
→ növeli a neuronok túlélését az agyban

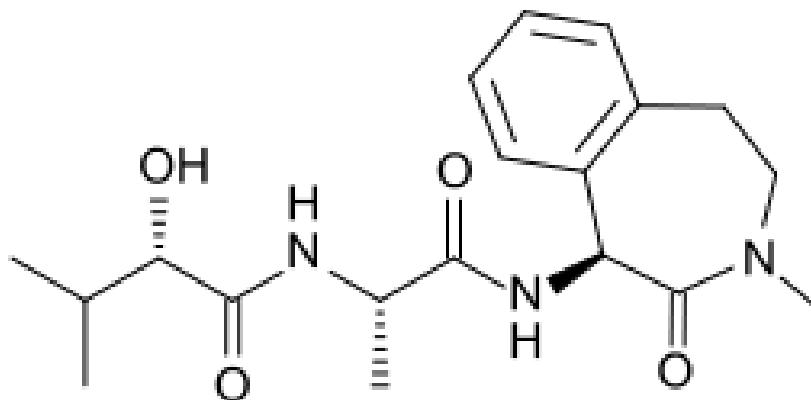
► Javallat:

- ▶ Alzheimer-kór,
- ▶ Parkinson-kór
- ▶ stroke



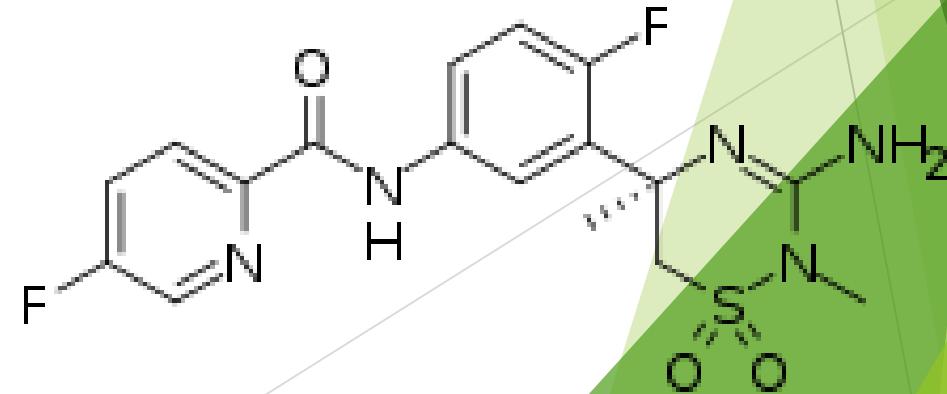
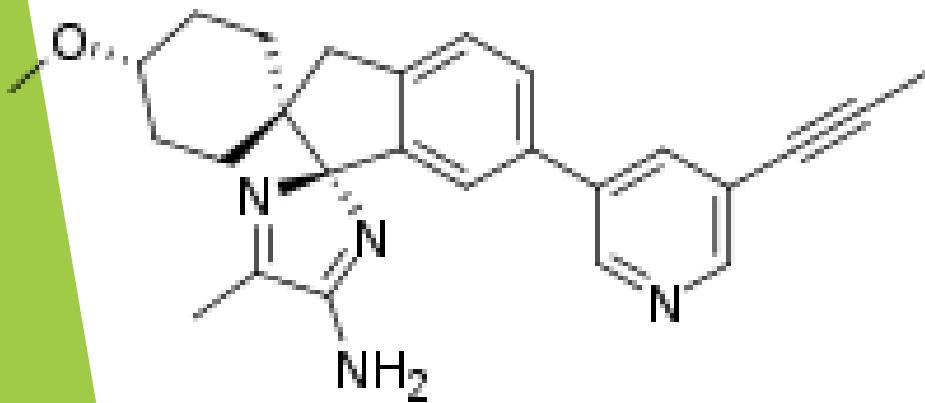
Egyéb szerek - Semagacestat

- ▶ 2010 augusztusban megbukott a fázis III klinikai vizsgálatban, mert rosszabbul teljesített, mint a placebo
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ γ -secretáz gátló
- ▶ Javallatok:
 - ▶ Alzheimer-kór



Other drugs – BACE-inhibítork

- ▶ Lanabecestat és verubecestat
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Gátolják a β -szekretáz enzimet (beta-site APP cleaving enzyme 1 = BACE)
- ▶ Indikáció:
 - ▶ Alzheimer kór korai fázisára
- ▶ A lanabecestat és a verubecestat is elbukott Fázis III klinikai vizsgálatban 2018-ban



Egyéb szerek – Ergoloid

Gyárinév: Hydergin

dihidrogénezett ergot alkaloidok keveréke

► Hatásmechanizmus:

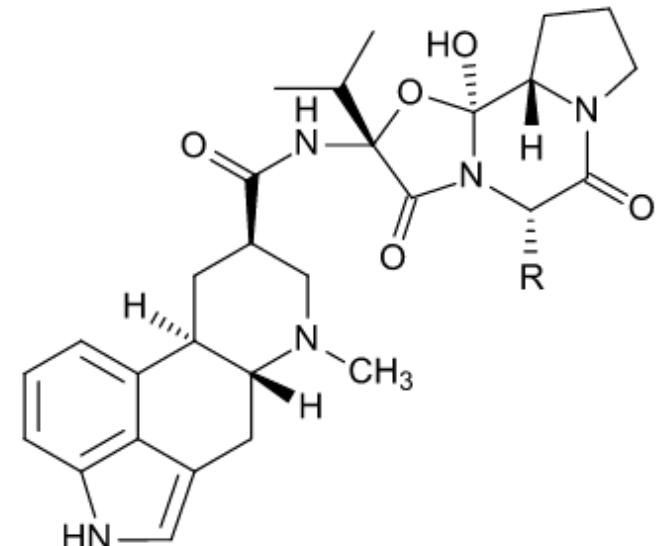
- ▶ serkenti a dopaminerg (és szerotoninerg) receptorokat
- ▶ gátolja az alpha-adrenoreceptorokat
- ▶ MAO-gátló (kérdéses)

► Javallatok:

- ▶ Alzheimer- és más típusú dementiák
- ▶ stroke utáni felépüléshez

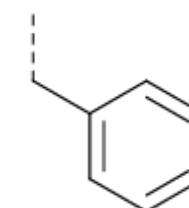
► Mellékhatások:

- ▶ hánypinger
- ▶ gasztrointesztinális zavarok
- ▶ orthostaticus hypotensio

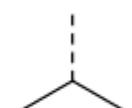


R =

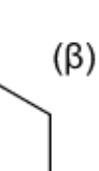
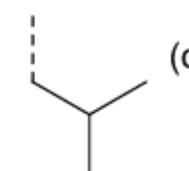
-cristine:



-cornine:



-cryptine:

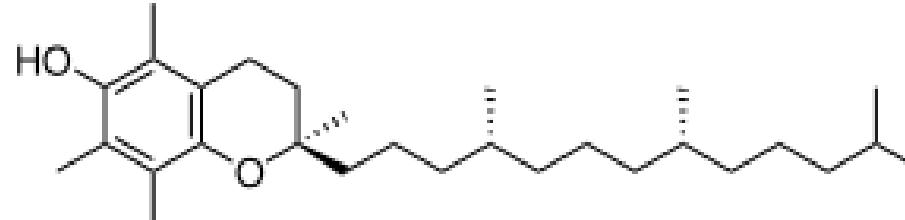


Egyéb szerek - antioxidánsok

antioxidánsokat vizsgálták Alzheimerben – ennek az alapja az Alzheimer szabad gyökökre épülő patofiziológiai teoriája

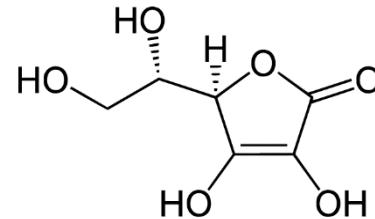
E-Vitamin (tocopherol)

- ▶ antioxidant
- ▶ kiegészítő terápiaként



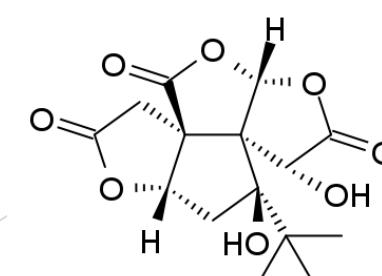
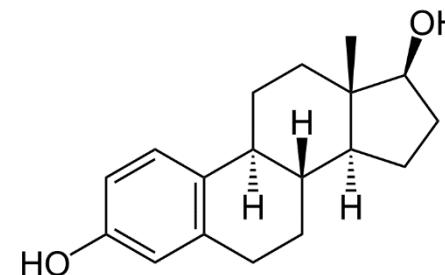
C-Vitamin (aszkorbinsav)

- ▶ antioxidant



Ösztrogén

- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ az ösztrogén az idegi növekedési faktorral kölcsönhatva serkenti a szinaptikus növekedést;
 - ▶ antioxidant
 - ▶ kolinerg működéshez is szükséges lehet
- ▶ A Bilobalid (*Ginkgo biloba* kivonat) szintén antioxidant



Egyéb szerek – agyi keringésfokozók

Vinpocetin (Cavinton)

- ▶ a vinkamin alkaloid félszintetikus származéka, mely a télizöld meténg, vagy kis télizöld *Vinca minor* növényből izolálható.

Magyar felfedezés!

Hatások:

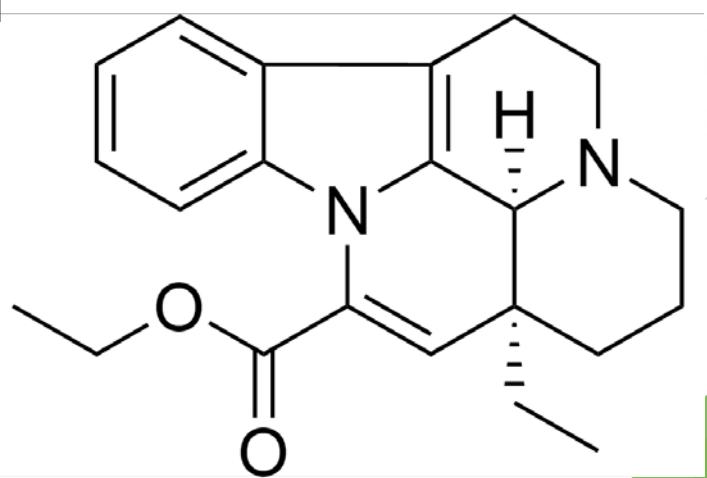
- ▶ növeli az agyi véráramlást
- ▶ neuroprotektív hatások

Hatásmechanizmus:

- ▶ szelektív fesz.-függő Na^+ -csatorna gátló
→ csökkenti a Ca^{2+} beáramlást → excitotoxicitás csökken = neuroprotekció
- ▶ PDE₁ gátló → agyi értágító hatás = agyi véráramlás fokozása

Javallatok:

- ▶ Alzheimer- és más típusú dementia
- ▶ stroke felépüléshez



Egyéb szerek – agyi keringésfokozók

Piracetam

► Hatásmechanizmus:

- ▶ pontos mechanizmus nem ismert
- ▶ AMPA receptor pozitív allosztérikus modulátora
- ▶ javítja az mACH-R működését (pozitív allosztérikus modulátor?)
- ▶ gátolja a thrombocyta-aggregációt
- ▶ javítja a vvt-k deformálódási képességét
→ véráramlási rendellenességekben pl. Raynaud-szindróma

► Javallatok:

- ▶ Alzheimer- és más típusú dementia
- ▶ tinnitus, vertigo - belső fül véráramlási zavarai
- ▶ Raynaud-szindróma

Pentoxifillin

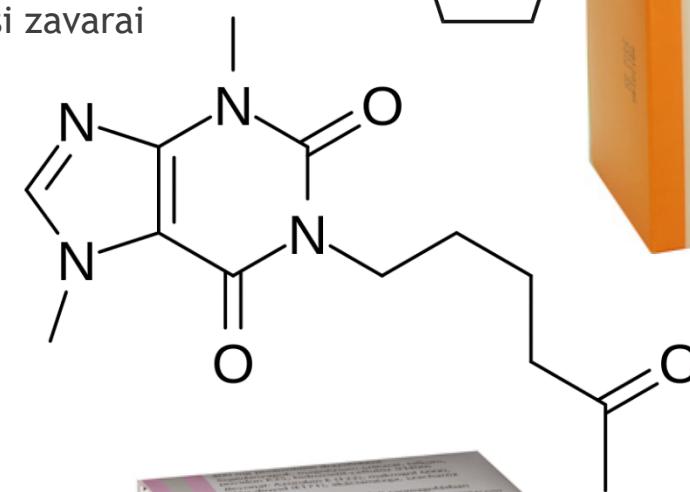
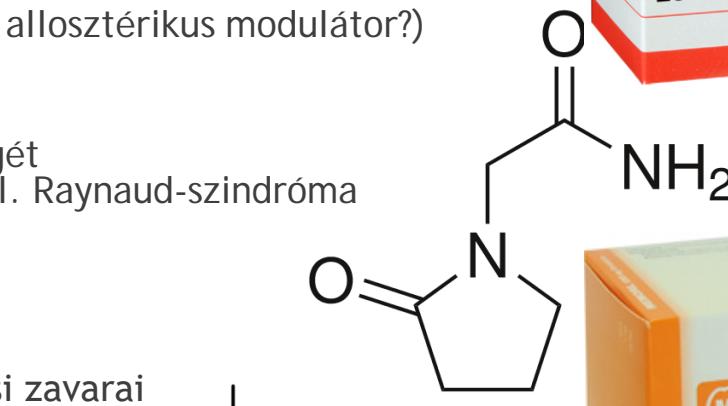
► A pentoxifillin egy xantin-származék

► Hatásmechanizmus:

- ▶ kompetitív nem-szelektív PDE gátló
- ▶ adenosin A₂-rec antagonist
- ▶ javítja a vvt-k deformálódási képességét

► Javallatok:

- ▶ perifériás vaszkulári betegség
- ▶ Raynaud-szindróma



Egyéb szerek

Hatásmechanizmusuk Alzheimer-kórban ismeretlen.

NSAID-ok

- ▶ rendszeres NSAID használat → alacsonyabb Alzheimer incidencia epidemiológiai vizsgálatok szerint
- ▶ Ibuprofen és indometacin, de az aspirin nem
- ▶ Magyarázat: Az immunrendszernek szerepe lehet Alzheimer-kórba?
 - ▶ gyulladásos mediátorok és más immun-anyagok vannak a plakk közelében

Statinok (HMG-CoA reductáz gátlók)

- ▶ Sztatinok → alacsonyabb Alzheimer prevalencia
- ▶ Pravastatin és lovastatin, de szimvasztatin nem
- ▶ Magyarázat: a magas koleszterin szint Alzheimer-kórhoz vezethet?
 - ▶ Az agyi neuronok emelkedett koleszterol szintjei módosíthatják a sejtmembrán funkciót és egy olyan kaszkádot eredményezhetnek, melyek plakk képződéshez vezetnek..

Approved in US

► Cholinesterase Inhibitors

- Donepezil (Aricept®) (for mild, moderate, severe AD)
- Rivastigmine (Exelon®)(oral & patch) (for mild to moderate AD)
- Galanthamine (Razadyne®, Razadyne ER®) (for mild to moderate AD)



► NMDA-antagonist

- Memantine (Namenda®) (from moderate to severe AD)



► Fixed Combination

- Memantine/donepezil (Namzaric®) (from moderate to severe AD)
 - (for patients already stabilized on donepezil)



► Food supplements approved for Alzheimer

- Caprylidene (Axona)

► Caprylidene is a prescription medical food that is metabolized into ketone bodies. The brain can use these ketone bodies for energy when its ability to process glucose is impaired, which brain-imaging scans suggest is the case in AD.



„There is insufficient evidence to recommend other pharmacological treatments for Alzheimer's Disease patients in general.“

Each capsule contains: 14 mg memantine HCl extended release and 10 mg of donepezil HCl.
Usual dosage: Take 1 capsule once daily, see package insert full Prescribing Information.
Dispense in a tight, light-resistant container, as defined in the USP.
Store at 25°C (77°F); excursion to 15°C–30°C (to 59°F–86°F).
Controlled Room Temperature
Keep this and all drugs out of reach of children.
Made in Ireland
Distributed by Forest Pharmacueticals, Inc.
Subsidiary of Forest Laboratories, LLC
©2014 Actavis. All rights reserved.
Rev. 12/2014