

Alzheimeri tõve ravist atsetüülkoliini inhibiitoritega

Ülla Linnamägi – TÜ närvikliinik

Alzheimeri tõbi, dementsus, subkortikaalne vaskulaarne dementsus, koliinesteraasi inhibiitorid

Koliinesteraasi inhibiitorid on praegu kogu maailmas Alzheimeri tõve standardraviskeemi kuuluvad preparaadid. Kuna nii Alzheimeri tõve kui ka mitme teise dementsust põhjustava haiguse korral on leitud ajus kolinergiline defitsiit ja näidatud koliinesteraasi inhibiitorite tõhusust dementsussümptomite vähendamiseks, siis on artiklis käsitletudki Eestis kättesaadavate, kuid seni vähe tuntud koliinesteraasi inhibiitorite toime eri aspekte.

Alzheimeri tõbi (AT) on neurodegeneratiivsetest haigustest sagedasim ning selle puhul on juhtivaks sümptomiks dementsussündroom ehk kognitiivsete võimete nagu mälu, tegutsemis-, kõnelemis- ning äratundmisoskuse aeglaselt süvenev halvenemine. Haigusele kaasuvad käitumis- ja psüühikahäired.

Alzheimeri tõve nüüdisaegne ravikäsitlus sisaldab kolme komponenti:

- pidev vaimne, füüsiline ja emotsionaalne stimulatsioon veel säilinud võimete alalhoidmiseks;
- käitumis- ja psüühikahäirete vähendamiseks peaks olema esmaülesandeks hooldaja teavitamine haiguse olemusest ja sümptomeid leevendavatest suhtlemisviisidest, ning kui see osutub ebatõhusaks, siis ravi psühhotropsete ravimitega;
- kognitiivsete häirete medikamentoosne (sümptomaatilise) ravi antikoliinesteraasite jt preparaatidega, mis on ravimiuuringutes tõhusaks osutunud.

Kõik raviviisid parandavad kognitiivseid võimeid ja vähendavad käitumishäireid. On tõestatud, et selline kompleksne ravi lükkab edasi AT-haige hooldekodusse paigutamise või palgalise hooldaja vajaduse (1–3).

Eestis on registreeritud AT raviks neli ravimit, kolm neist erinevate toimenüanssidega atsetüülkoliinesteraasi (AChE) inhibiitorid ja üks NMDA kaltsiumikanalit blokeeriv preparaat memantiin. Kõigi nende preparaatidega ravimisel on oodata seisundi stabiliseerumist või minimaalset paranemist, kusjuures ravimata patsientidel jätkub vaimsete võimete allakäik endises tempos.

Ainult vähesel hulgal patsientidest on ravitoimena võimalik nentida ka kognitiivsete võimete selget paranemist kuuendaks ravikuuks (vt tabel 1). Avatud uuringutega on näidatud, et raviefekt võib püsida 2–3 aastat (4). Samas on näidatud mitmete uuringutega, et ChE inhibiitorite kasutamine AT-haigetel lükkab edasi patsiendi hooldekodusse panemise vajaduse 2–3 aasta võrra ilma eluiga oluliselt pikendamata (5).

Alzheimeri tõve patogenees on viimase aastakümne jooksul oluliselt selginenud, seepärast on mitmed haiguse tekke aluseks olevaid protsesse mõjustavad ravimid ravimiuuringute erinevates staadiumides. AT-ravimeid otsivad teadlased on optimistlikud ja loodavad, et tulevikusuundumuseks võikski olla sekkumine AT patogeneesi (6). Haiguse avastamiseks varases presüptomaatilises histopatoloogiliste muutuste algstaadiumis on maailmas diagnoosimeetodid olemas, kuigi need on kulukad. PETiga saab visualiseerida amüloidnaastude tihedust aju mitmetes haigus kriitilistes piirkondades haiguse kerge kognitiivse defitsiidi staadiumis (7).

Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid

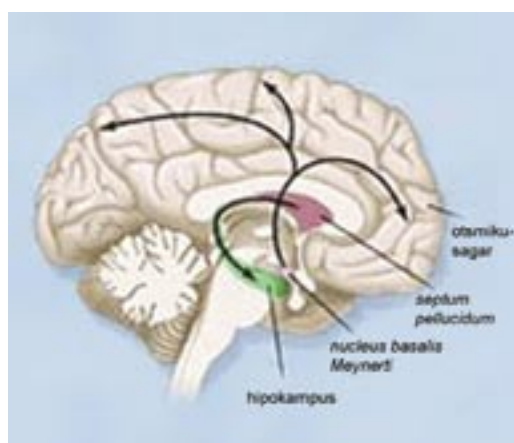
1970ndate lõpus leiti Alzheimeri tõbe põdevate inimeste ajus kolinergiliste neuronite arvu ja atsetüülkoliini hulga vähenemine (8, 9). Kuna viimane on üheks aju neljast virgatsainest, mille ülesandeks on tähelepanu säilitamine ja õppimisprotsessi tõhustamine, siis pani see aluse AT nn kolinergilise hüpoteesile, mille järgi on nii kognitiivsed, funktsio-

Tabel 1. AT-haigete kognitiivsete funktsioonide muutumine AChE inhibiitori donepesiiliga ravimisel 24.–30. ravinädalaks, erinevus võrreldes algeisundiga (kolme ravimiuringu metaanalüüs: alarühmi analüüsiti sõltuvalt erinevast ravi tõhususest).

	Vastus ravile AChE inhibiitoriga võrreldes algeisundiga (%)	Vastus ravile kontrollrühmas võrreldes algeisundiga (%)
Halvenemine	5–10	10–30
Muutusteta	50–60	30–50
Kliiniline paranemine	20–50	10–30
Ilmne paranemine	10–20	1–10

naalsed kui ka käitumismuutused tingitud Alzheimeri tõbe põdeva inimese aju võimetusest adekvaatseks kolinergiliseks ülekandeks. Praeguseks põhineb AT sümptomaatiline ravi kolinergiliste vahenditega kolmel teadaoleval faktil.

- Nii AT-haige aju biopsial kui ka autopsia andmetele toetudes leiti, et ajukoos on vähenenud koliini atsetüültransferaasi (ChAT) hulk. Viimane on vajalik atsetüülkoliini sünteesimiseks koliinist. Ensüümi hulga vähenemine oli sõltuvas seoses nii AT puhul esineva vaimse võimekuse halvenemise kui ka histoloogilise muutuse ulatusega.
- Lahanguleiu alusel ilmnes AT-haigetel presünaptiliste muskariin-1 tüüpi ja nikotiintüüpi kolinoretseptorite vähenemine, samas olid suhteliselt säilinud postsünaptilised muskariin-2 tüüpi retseptorid.
- AT-haigete ajus esines kolinergiliste neuronite kadu nucleus basalis Meynerti's ja teistes



Joonis 1. Kolinergilised projektsiooniteed lähtuvad *nucleus basalis Meynerti*'st, mis asub ühes esimesena kahjustatud piirkondadest

subkortikaalsetes neuronites (10). Need suured neuronid varustavad oma projektsiooniteede kaudu ajukoore rakke atsetüülkoliiniga ning vastutavad seega osaliselt tähelepanu ja õppimise eest (vt jn 1).

Aastate jooksul on AT-haigete kognitiivsete võimete parandamiseks proovitud kõiki kolinergilise stimuleerimise viise (agoniste, prekursoreid, atsetüülkoliini (ACh) sünapstist vabastavaid aineid), tõhusaks ja ohutuks on osutunud ainult AchE inhibiitorid. Need ravimid aeglustavad Ach lammutamist sünaptilises pilus, pikendavad kolinergilise närviülekanne aega ja parandavad seega kognitiivseid funktsioone. AchE inhibeerimine osutus kasulikumaks kui otsene ravi Ach agonistidega, sest need võimendasid eesmärgipärase vaimse tegevuse käigus vabanenud Ach loomulikku toimet, mitte ei stimuleerinud pidevalt nikotiin- või muskariinretseptorid. Esimene I põlvkonna AchE inhibiitor takriin registreeriti Ameerika Ühendriikides 1994. a, s.t 18 aastat pärast atsetüülkoliini defitsiidi kindlakstegemist AT-haigete ajus. See ravimpreparaat osutus aga hepatotoksiliseks, peagi järgnesid teise põlvkonna AchE inhibiitorid.

Kuni praeguseni oli levinud seisukoht, et AchE ainuke funktsioon ajus ongi Ach lammutamine. Viimase aja uurimuste alusel on teada, et AchE ja kolinergilisel süsteemil võib olla ka laiem toimespekter, ning laienemas on lihtsustatud teooria, et ravitulemus saadakse ainult virgatsaine lammutamise pärssimisest. Erilist huvi on äratanud AchE inhibiitorite osalemine mitmes AT patogeneesiahela osas. Kolinergiliste retseptorite kaudu toimuv signaaliülekanne mõjutab mitteamüloidogeense amüloidi prekursorproteiini (APP) tötlust ja vähendab valgu tau fosforüülimist (AT patogeneesi ja nende valku-

de kandvat osa selles kirjeldan edaspidi ilmuvas artiklis). AChE inhibiitorite toime AT patogeneesi erinevatele lülidele on toodud joonisel 2.

Nii neuronaalsetel kui ka mitteneuronaalsetel kolinergilistel süsteemidel on oluline osa ka aju regionaalse verevoolu regulatsioonis, s.t vähenenud ACh hulga korral ajus võib kujuneda hüpoperfusioon, mis omakorda süvendab ajukahjustust. Ka seda kahjulikku fenomeni peaks olema võimalik AChE inhibiitoritega vähendada (11).

Inimese organismis on kahte tüüpi koliini ja seega ka koliinesteraasi: atsetüül- ja butüülkoliinesteraas. Mõlemat ensüümi on leitud AT suhtes patognoomilistes amüloidnaastudes, mis koosnevad põhiliselt beeta-amüloidist. On kindlaks tehtud, et ChE inhibiitoritega on võimalik vähendada viimase ladestumist (sellega saaks peatada seni olulisimat teada olevat patogeneesiahela lüli).

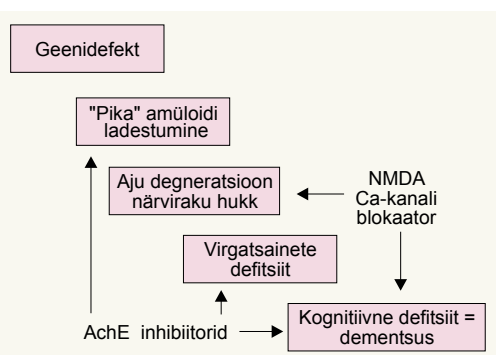
Ka teiste dementsusevormide korral on leitud kolinergilist defitsiiti ajus, nt Lewy kehakeste haiguse (12), segatüüpi ja vaskulaarse dementsuse (13) ning Gerstmanni-Straussleri dementsuse korral (14). Samas aga ei leitud Picki tõve ehk frontotemporaalsete dementsuste korral ajus kolinergilist defitsiiti (15).

Kõik koliinesteraasi inhibiitorid on tõhusad AT ravis ja neil on suhteliselt vähe kõrvaltoimeid. Sagedasemad on gastrointestinaalsed häired nagu iiveldus, oksendamine, diarröa ja anoreksia; harvem võivad esineda sümptomaatiline bradükardia ja süngoop.

Eestis kättesaadava kolme koliinesteraasi inhibiitori andmed on toodud tabelis 2.

Donepesiil (Aricept)

Donepesiil oli maailmas esimene teise põlvkonna koliinesteraasi inhibiitor. Esimene donepesiili tõhusust kinnitav ravimuring avaldati 1996. a ja preparaat registreeriti Ameerika Ühendriikides 1997. a. Praeguseks on tehtud kümnekond uurimust, mis käsitlevad donepesiili toimet. Toimivamaks osutus 10 mg annus. Enamasti paranevad uuringu käigus kognitiivne ja funktsionaalne võimekus ning vähenevad käitumishäired. Esimese uuringu alusel,



Joonis 2. Kui varem arvati lihtsustatult, et AChE inhibiitorid suurendavad ainult atsetüülkoliini hulka, siis nüüdseks on selgunud, et neil võib olla ka neuroprotektiivne ja amüloidi ladestusi pärssiv toime (20).

mis kestis ühe aasta, selgus, et kognitiivne võimekus püsis või paranes 9 kuu vältel ning siis langes platseeboravimit saanud patsientide tasemele. Samas on ka näidatud, et koliinesteraasi inhibiitorid ei muuda elulemust, s.t ei pikenda AT diagnoosiga inimeste agooniaperioodi, vaid pigem parema elukvaliteediga elatud aega. Hilisemad uuringud on aga näidanud preparaadi tõhusust ka pikema aja vältel (16).

Sagedane on AT ja vaskulaarsetest põhjustest tingitud ajukahjustuse, eriti subkortikaalsete valgeaine kahjustuste koosinemine. Viimasel ajal ongi uuritud, kuidas suhtuda sellistel juhtudel ravisse AChE inhibiitoriga. On selgunud, et ravimi toime oli segatüüpi dementsuse korral isegi parem (17). See viitab veel kord, et ATga sageli kaasnevate subkortikaalsete vaskulaarsete muutuste korral on ravi AChE inhibiitoritega eriti tõhus.

Rivastigmiin (Exelon)

Rivastigmiin oli kerge ja mõõduka AT raviks esimene Eestis kättesaadav preparaat. Kuigi rivastigmiiniga ravimisel võib esineda veidi rohkem gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid, on need ravimi päevase annuse aeglasel suurendamisel siiski vähem väljendunud. Soovitav on kõrvaltoimete tekke vähendamiseks alustada ravi 1,5 mg-ga, suurendada ravimi annust 1,5 mg kaupa iga 4 nädala järel ning soovitatav oleks jõuda annuseni

Tabel 2. Kolme Eestis kättesaadava AChE inhibiitori keemilised omadused

	Donepesiil	Rivastigmiin	Galantamiin
Keemiline rühm	piperidiin	karbamaat	tertsiaalne alkaloid
Ensüümide inhibeerimine	mittekonkureeriv, kiiresti pöörduva toimega (<1 ms)	mittekonkureeriv, väga aeglaselt pöörduv toime (6–8 t) nii BuChE kui AChE-sse	konkureeriv, kiiresti pöörduva toimega (<1 ms) AChE inhibiitor

6 mg päevas. Osal patsientidel paraneb ravitoime, kui annust suurendada 9–12 mg-ni. Sellise annuse juures on ka ravimi toime kõige suurem. Rivastigmiiniga on korraldatud neli suure patsientide arvuga kvaliteetset ravimiuuringut ja on tõestatud selle positiivne toime kognitiivsetele funktsioonidele ning täheldatud käitumis- ja psüühikahäirete vähenemist, igapäevategevustega hakkamasaamise paranemist. On näidatud selle ravimi tõhusust ka Lewy kehakeste haiguse ravis ja raske Alzheimeri tõve ravis, Parkinsoni tõvega kaasneva dementsuse, samuti subkortikaalse vaskulaarse dementsuse korral (18).

Galantamiin (Reminyl)

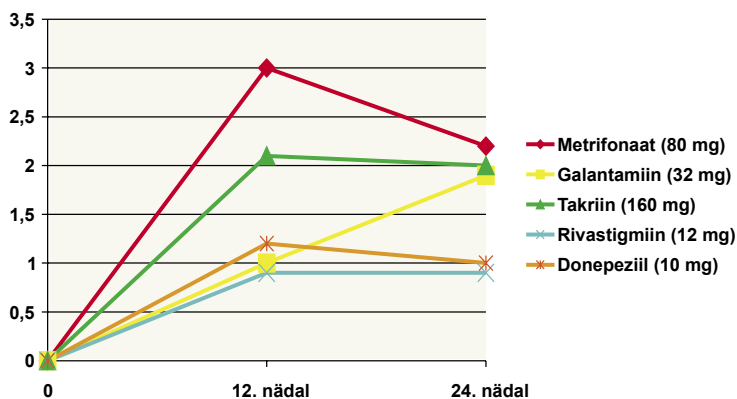
Galantamiini iseärasuseks võrreldes teiste AChE inhibiitoritega on selle toime mitte ainult ensüümi inhibeerimisele, vaid ka n-kolinoretseptorite muutmine afiinsemaks ACh suhtes ja sellest võib tuleneda ka ravimi eelis teiste sama rühma preparaatide ees. Galantamiini kasutamisel on saavutatud ka kõige kauem kestev toime, s.t võrreldes platseebo-rühmaga püsis ravimit saanud patsientide kognitiiv-

ne võimekus parem ka 3aastase kasutamise järel. Ravimiuuringutes on näidatud ravimi positiivset toimet vaskulaarse dementsuse, eriti subkortikaalse vaskulaarse dementsuse korral (4).

AChE inhibiitorite võrdlevad omadused. Kas üht AChE inhibiitorit teise vastu vahetades võiks ravitoimet pikendada?

AChE inhibiitorite toimet võrrelnud uuringu tulemused on esitatud joonisel 3, kus on näha 6 kuu vältel haiguse stabiliseerumine viie erineva AChE inhibiitoriga hinnatuna ADAS-Cog skaala alusel. ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale) on ravimiuuringutes enim kasutatud kognitiivse funktsiooni hindamise skaala. Halvim võimalik skoor on 70. Raskeks dementsuseks liigitatakse juhud, kui skoor on üle 40. Dementsuse diagnoos pannakse alates skoorist 10. Tavaliselt suureneb skoor ravimata AT-haigetel 9 punkti aastas, kuid selles esineb suur varieeruvus ja muutuse kiirus näib sõltuvat haiguse staadiumist.

Kognitiivsete funktsioonide paranemine 24. ravinädalal on ligikaudu sama kõigi preparaatide



Joonis 3. Koliinesteraasi inhibiitorite võrdlus. Vertikaalteljel muutus ADAS-Cog skaalal, horisontaalteljel aeg nädalates ravimi manustamise algusest.

puhul ja see viitab nn toime laele ehk maksimaalselt võimaliku toime saavutamisele (ingl k ceiling effect). Ühel kolmandikul kerge ja mõõduka dementsusega patsientidest on nn laeefekt ehk kõrgem võimalik tulemus paranemine 5 ADAS-Cog punkti võrra. Umbes 10–15% patsiente ei parane ja umbes sama suurel osal on tulemuse paranemine oluliselt suurem kui 5 punkti. Erinevus hea ja halva ravitul- emusega patsientide vahel võib tuleneda näiteks nende kolinergilise kahjustuse erinevast tasemest, geneetilistest teguritest ja ka soost.

Sama tendentsi võib näha ka tabelis 1 esitatud andmetest, kusjuures platseebogrupi paranevad tulemused uuringu käigus võivad viidata kordu- vast testimisest tuleneva kognitiivse stimulatsiooni positiivsele mõjule.

Teades AChE inhibiitorite erinevaid keemilisi omadusi, tekkis uurijatel küsimus, kas üht AChE inhibiitorit teise vastu vahetades võiks selle rühma preparaatide ravitoimet pikendada. Probleem kerkis esile, sest mitmes avatud uuringus (s.t mitte võrdlusuuringutes platseeboga) selgus, et umbes 50%-l patsientidest, kellel ravivastus donepesiilile puudus või kadus ravi käigus, paranesid kognitiivsed funktsioonid ravimisel rivastigmiiniga (19, 20). Selle põhjuseks võib olla, et rivastigmiinil on lisaks AchE inhibeerivale toimele ka butüülkoliinesteraasi (BuChE) inhibeeriv toime. Oluline on fakt seetõttu, et AT-haige ajus on kahjustatud eeskätt atsetüülkolinergiline süsteem, samal ajal on butüülkolinergiline süsteem paremini säilinud ja võtab kolinergilise funktsiooni enda kanda. Kliiniliselt on see oluline, kuna BuChE aktiivsus teatud ajupiirkondades AT progresseeru- des kasvab 40–90%, sest AChE aktiivsus väheneb kuni 45%. Inhibeerides mõlemat ensüümsüsteemi, on kolinergiline toime AT-haige ajus suurem.

On töötatud välja ka ravijuhised ühelt AChE inhibeerivalt preparaadilt teisele üleminekuks (21), kuid see informatsioon on Eestis oluline üksikutele spetsialistidele ja seda on käsitletud peagi ilmuvast dementsuse käsitlemisjuhendis.

Millal lõpetada ravi AChE inhibiitoriga?

Kõige keerulisem on arstil otsustada selle üle, mil- lal on õige aeg lõpetada ravi AChE inhibiitoriga. Seniste uuringute tulemusel saab väita, et positiivset ravitoimet võib näha 3–5 aastat, seda kõigi Eestis kättesaadavate preparaatidega. Praeguseks toetu- takse järgnevatele soovitudele (16):

- Kui patsiendil on registreeritud positiivne ravi- toime, siis peaks jätkama ravi AChE inhibiitoriga vähemalt ühe aasta jooksul.
- Positiivseks ravivastuseks peetakse haiguse prog- resseerumise kiiruse muutumist võrreldes ravieelse jälgimisperioodiga. Otsustada on raske sel juhul, kui raviga on alustatud haiguse varajases staadiu- mis ja eelnevat jälgimisperioodi pole olnud ning seetõttu ei saa hinnata, milline oleks olnud haiguse loomulik kulg ja progresseerumise kiirus.
- Patsiendid, kellel ravim on veel toimiv (toimivaks peetakse ravimit ka juhul, kui see kas hoiab haiguse sümptomeid samal tasemel või aeglustab sümpto- mite progresseerumist), peaks ravi jätkama niikaua, kuni patsient jõuab haiguse raskesse staadiumisse, s.t on juba voodihaige ja võimetu rääkima.
- Patsiendi seisundit peaks jälgima esimese 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, ning kui ilmneb kiire seisundi halvenemine, peaks ravi siiski jätkama. Samas on esitatud arvamused, et otsuse ravi katkes- tamiseks peaks tegema arst ja lähedane/hooldaja koos igal üksikul juhul eraldi.

Kokkuvõte

Praegustest seisukohtadest lähtuvalt on Alzheimeri tõve suhteliselt pikaajane antikolinesteraasne ravi kui võimalus pidurdada kognitiivset ja funktsional- set allakäiku standardiks kogu maailmas. Kuna need ravimid on tõhusad ka mitme teise demen- susvormi puhul, siis arvatavasti on lähitulevikus lisandumas nende ravimite kasutusnäidustuste hulka ka Lewy kehakeste haigus ja vaskulaarne dementsus.

Siiski on uurijatel ka küsimusi, millele nad hetkel kindlat vastust ei julge anda. Üheks ebakindlust põhjustavaks probleemiks on, millises haigusstaa-

diumis ravi alustada, s.t kas ka kerge kognitiivse kahjustuse korral oleks AChE inhibiitorid näidustatud. Ravimiuringud on esialgu andnud küll positiivseid tulemusi, kuid ühtne seisukoht selles osas puudub. Vaatamata eeltoodud soovitudele on siiski lahtine ka see, millises haiguse staadiumis peaks antikolinesterasse ravi lõpetama.

Arvatavasti on lähikümnendil jõudmas ravimite rule ka Alzheimeri tõve patogeneesi mõjustavad ravimid (6) ja seega oleks oluline kõigi dementsusjuhtude diagnoosimisel püüda leida võimalikult täpne nosoloogiline diagnoos, kuna tulevikuravimid on haigusspetsiifilised, s.t suunatud dementsuse patogeneesi peatamisele.

Kirjandus

1. Linnamägi Ü, Asser T. Dementsussündroom ja selle põhjused. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2000.
2. Linnamägi Ü, Tomberg T. Millele mõelda dementsussündroomi kahtlusel? Eesti Arst 2000;79:355–61.
3. Linnamägi Ü, Kinks R. Alzheimeri tõbi. Sümptomid, diagnoosimine, ravivõimalused. Eesti Arst 2000;79:725–30.
4. Orgonzo JM. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs. In: Alzheimer's disease and related disorders: Research Advances. Iqbal K, Winblad B (editors). Bucharest: Ana Aslan International Academy of Aging; 2003. p.237–47.
5. Lopez OL. Cholinesterase inhibitors postpone nursing home placement for Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:310–4.
6. Hardy J. Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge. Ann Rev Med 2004;55:15–25.
7. Sawada T, Okamura N, Suemoto T, Shimazdu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Kudo Y. Amyloid imaging in vivo. In: Alzheimer's disease and related disorders: Research Advances. Iqbal K, Winblad B (editors). Bucharest: Ana Aslan International Academy of Aging; 2003. p.237–47.
8. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet 1976;2:1403.
9. White P, Hiley CR, Goodhaart MJ, Carrasco LH, KeetJP, Williams IE, et al. Neocortical cholinergic neurons in elderly people. Lancet 1977;1:668–71.
10. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW. Alzheimer's disease: evidence of selective loss of cholinergic neurons in the Nucleus Basalis. Ann Neurol 1981;10:122–6.
11. Lane RM, Kivipelto M, Grieg N. Acetylcholinesterase and its inhibition in Alzheimer's disease. Clin Neuropharmacol 2004;27:141–9.
12. Langlais PJ, Thal L, Hansen L. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. Neurology 1993;43:1927–34.
13. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. Alz Dis Assoc Disord 1999;13(suppl 3):S115–23.
14. Wood PL, Nair NPV, Etienne P. Lack of cholinergic deficit in the neocortex in Pick's disease. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1983;7:725–7.
15. Yates CM, Simpson J, Malonay AFJ, Gordon A. Neurochemical observations in a case of Pick's disease. J Neurol Sci 1980;48:257–63.
16. Johansen P. Long-term cholinesterase inhibitor treatment of Alzheimer's disease. CNS drugs 2004;18:757–68.
17. Blasko I, Bodner T, Knaus G, Walch T, Monsch A, Interhuber H, et al. Efficacy of donepezil treatment in Alzheimer patients with and without subcortical lesions. Pharmacology 2004;72:1–5.
18. Farlow MR Update on rivastigmine. Neurology 2003;9(5):230–4.
19. Edwards K, GoodmanW Khoury K. Rapid changeover from donepezil to rivastigmin well tolerated. J Am Geriatr Soc 2001;49:S91–2.
20. Bullock R Connolly C. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer disease. Int J Clin Pract Suppl 2002;127:64–72.
21. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin 2003;19:707–14.

Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors.

Among the multiple neurotransmitter deficits, which have been described in Alzheimer's disease (AD), reduction in cortical and hippocampal choline acetyltransferase activity explains best the progressive deterioration of memory and other cognitive functions. It is assumed to be related mainly to the degeneration of cerebral presynaptic cholinergic neurons. When the number of neurons producing acetyl-choline (ACh) decreases, the amount of ACh produced by these neurons decreases proportionally and quantitative changes in this cholinergic system correlate with severity of the dementia. According to the cholinergic hypothesis, many of the cognitive functional and behavioral symptoms associated with AD are caused by loss of cholinergic neurons in the Nucleus Basalis of Meynert. Other dementias, such as Lewy Body dementia,

Mixed AD-vascular dementia involve cholinergic deficits similar to AD, but not Pick disease.

Cholinergic therapy with cholinesterase inhibitors (CI) is now a component of the global management of AD. The paper analyses different aspects of the action of chronic CI-s available in Estonia. The value of CIs in the symptomatic therapy of AD has been established by randomized clinical trials and clinical experience for periods of six to twelve months. Beyond that period of time, a slowing of decline is a more realistic goal, until safe and effective pharmacological combination therapies become available.

Ylla.linnamgi@kliinikum.ee