

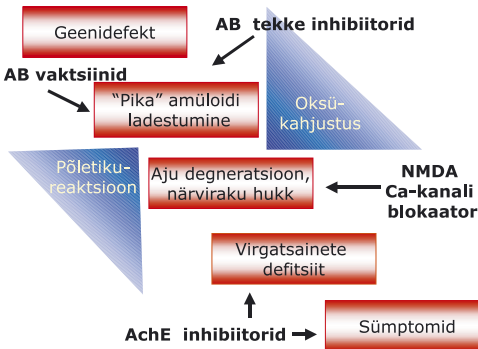
Alzheimeri tõve ravi mittekolinergiliste ravimitega – hetkeseis ja perspektiivid

Ülla Linnamägi, Mark Braschinsky – TÜ närvikliinik

Alzheimeri tõbi, NMDA-retseptorid, neuroprotektiivne ravi, amüloid-immunoteraapia, geeniteraapia

Alates 1994. aastast on ravitud Alzheimeri tõve (AT) haigeid atsetüülkoliinesteraasi (AChE) inhibiitoritega (1). Selle aasta sügisel algatati teadusringkondades diskussioon, kas nende preparaatidega tehtud ravimi-uuringud on teaduslikult piisavalt tõestatud (2). Sellele artiklile järgnes nii poolt- kui ka vastustuvaid kommentaare. Lisaks kolinergilisele ravistrateegiale on pidevalt arenemas ka AT patogeneesi teiste lülide peatamisele suunatud ravimeetodid ja tulemused on paljulubavad.

Artikli **eesmärgiks** on tutvustada mittekolinergilisi AT ravisuundumusi: nii juba kasutusel (memantiin) kui ka ravimi-uuringute etapis olevaid ravimeid ja AT patogeneesi algetappide vastu suunatud ravi, nt immunoteraapiat. Probleemi arusaadavamaks muutmiseks on joonisel 1 toodud AT patogeneesi põhietapid ja viidatud potentsiaalsetele sekkumiskohtadele haiguse patogeneesis.



Joonis 1. AT patogeneetiline ahel. Geenidefektist lähtuvalt akumuleerub valgu neurotoksiline laguprodukt beetaamüloid (AB), põhjustades põletikureaktsiooni, oksüdatiivset stressi. See omakorda vallandab sünapside vähenemist, närviraku degeneratsiooni ja seega virgatsainete defitsiiti. Tulemuseks on kognitiivsete funktsioonide häire ja dementsus.

Neuroprotektiivne ravi memantiiniga

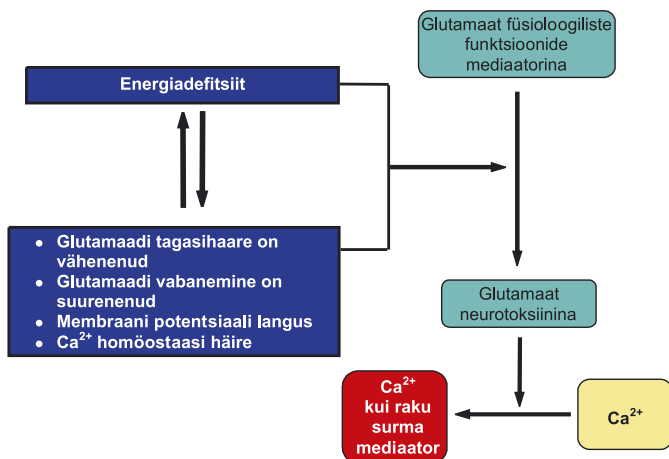
Memantiini toimemehhanism

Praeguseks on AT raviskeemi lisandunud uue toime-mehhanismiga N-metüül-D-aspartaat- (NMDA) retseptoreisse toimiv tõhus ravim memantiin.

Memantiini toimemehhanism on tihedalt seotud AT patogeneetilise ahelaga, mille lõpp-järgus peaju temporoparietaalses ajukoos ja *hipocampus*'es kujuneb välja kolinergiline defitsiit. Kolinergiline süsteem allub omakorda glutamaatergilise süsteemi regulatsioonile: glutamaadi patoloogiline üleproduktioon sünaptilises pilus põhjustab kaltsiumiioonide suurenenud sissevoolu neuronitesse NMDA-retseptori kaudu ning see viib neurodegeneratsiooni kujunemiseni (vt jn 2).

Selles protsessis mängivad olulist rolli magneesiumi-ioonid, mis glutamaadi patoloogilise üleaktiivsiooni tingimustes „vabastavad“ NMDA-retseptoreid, lubades sellega kaltsiumil piiramatult tungida neuronitesse (vt jn 3). Nendes tingimustes tõuseb neuronite bioelektrilise „taust-müra“ tase, takistades sellega füsioloogilise mälu ja õppimisega seotud signaali detekteerimist. Intratsellulaarse kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemine aktiveerib kataboolseid protsesse ning ravimata olukorras põhjustab neuronite degeneratsiooni, mis omakorda viib dementsuse tekke ja süvenemiseni.

Memantiin on mittekonkureeriv, mõõduka retseptorafiinsusega, voltaažist sõltuv NMDA antagonist kiire retseptorkineetikaga. Tänu just sellistele omadustele tagab ravimi kasutamine glutamaadi üleaktiivsiooni tingimustes patoloogilise protsessi blokeerimise kõrval ka glutamaadi füsioloogiliste omaduste jätkumise. Preparaadi neuroprotektiivne



Joonis 2. Glutamaat: neurotransmitter muutub neurotoksiiniks (3).

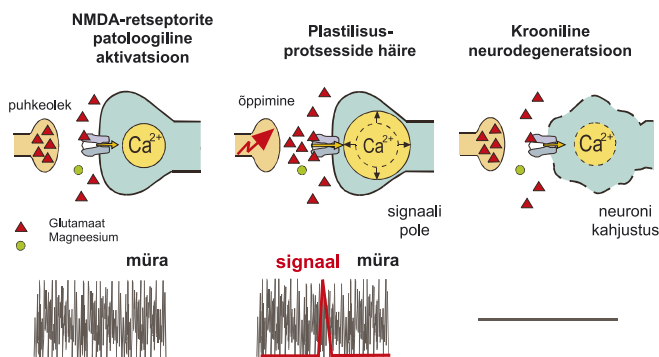
potentsiaal ongi seotud aine võimega takistada üleliigse kaltsiumi sisenemist neuronitesse. Kuna glutamaatergilise süsteemi tasakaalustamise tagajärjel ülal mainitud „müra“ tase alaneb, siis tekib võimalus füsioloogilise impulsi detekteerimiseks ja edasikandmiseks neuronite poolt (vt jn 4). Viimane on eelduseks mälu ja õppimise protsesside normaliseerimiseks.

Memantiini kliinilised omadused

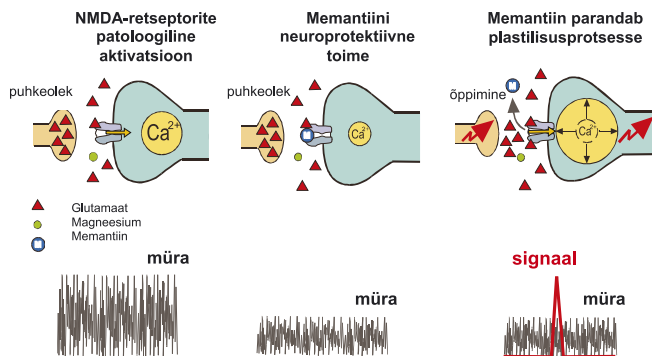
Prekliinilised andmed on aluseks ravimite kliinilisele kasutamisele. Memantiini ravi käsitlevaid randomiseeritud kontrolluuringuid on tehtud peagu kõikide sagedasemate primaarse dementsuse vormide all kannatavate patsiendirühmadega.

Mõõdukalt raske ja raske AT all kannatavate patsientide memantiinravi tõhusust on hiljuti näidatud Reisbergi uuringus (4). Lisaks sedalaadi uuringutes kasutatavate kognitiivsete testide tulemustele on leidnud kinnitust ka ravimi positiivne efekt ATga inimeste igapäevastele tegevustele ja toimetulekule. Viimast hinnatakse eriti oluliseks teguriks nii haigete kui ka nende hooldajate ja perede parema elukvaliteedi aspektist.

Eraldi on vaadeldud vaskulaarse dementsuse ravi tõhusust haiguse kerges ja mõõdukas astmes (5). On selgunud, et memantiini tugevaim toime esineb raskema vaskulaarse dementsusega patsientide populatsioonis (vaimse seisundi miniuuringu tulemus alla 15 punkti). Siit võib järeldada, et häiritud glutamaatergilise



Joonis 3. Glutamaatergiline düsfunktsioon neurodegeneratiivse dementsuse korral.



Joonis 4. Memantiini toimemehhanism neurodegeneratiivse dementsuse ravis.

närvilekande taastumine memantiini toimel võib olla tugevam dementsuse progresseerumisel. Positiivne kognitiivne toime on väljendunud väikeste veresoonte kahjustusega patsientidel (ilma makrokahjustusteta kompuuter- või magnetresonantsomograafilistel uuringutel) – see haiguste rühm (valgeaine kollete ja lakuunidega) võib olla seotud spetsiifilise dementsuse viiva häirega.

Kõik uurijad on korduvalt rõhutanud ravimi ohutust, väikest koostoimete riski ning head taluvust. Selle aluseks on mitmed preparaadi omadused. Tegemist on selektiivse raviga: memantiin ei oma olulist afiinsust teiste kesknärvisüsteemi retseptorite suhtes. Ravim eritub neerude kaudu, tal puudub oluline maksa metabolism, preparaat ei pärsi ega indutseeri tsütokroom P450 süsteemi. Sellest tingituna esineb koostoimeid harva: arvestada tuleb siiski dopamiini agonistide, levodopa ja antikolinergiliste preparaatide toime võimaliku tugevnemisega ning barbituraatide ja neuroleptikumide toime nõrgenemise võimalusega. Kui eelnevalt mainitud ravimite memantiiniga koos manustamine on võimalik, kuid eeldab ravi ajal patsiendi tihedamat jälgimist, siis selliseid preparaate nagu amantadiin, ketamiin ja dekstrometorfaan memantiiniga koos manustada ei tohi – esineb farmakotoksilise psühhoosi oht. Kuigi praegu soovitatakse ravimit eeskätt mõõdukalt raske ja raske AT patsientide raviks, siis uusimad andmed viitavad selgelt ka tõhususele kergemas staadiumis

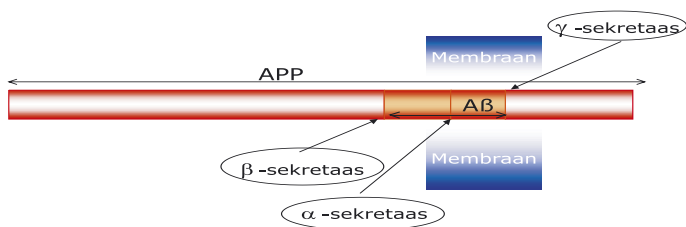
oleva AT ravi jaoks ning kerge kuni mõõduka raskusega vaskulaarse dementsuse korral. Viimasel rahvusvahelise Meditsiiniliste Toodete Inimkasutamise Komitee (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) istungil on antud luba laiendada memantiini kasutamise näidustusi dementsuse ravis.

Alzheimeri tõve tulevikuravimid

Teadusuuringud AT valdkonnas on viimastel aastakümnetel olnud vastuolulised. Praeguseeni puudub konsensus, milline on molekulaarsete ja rakuliste muutuste põhjuslik ja ajaline järjestus AT kujunemisel. Ühisel nõul ollakse ainult selles, et teatud biokeemilised muutused hipokampuses ja assotsiatiivses ajukoos ilmnevad aastakümneid enne kliinilist sümptomatoloogiat. Kakkuleppeni on jõutud ka selles, millises järjestuses patogeneesi kaskaad kulgeb (vt jn 1).

AT amüloidhüpotees ja sellest lähtuv ravi

Kui Parkinsoni ja Huntigtoni tõve uuringute korral põhjustava geeni leidmise järel hakati arendama biokeemilisi hüpoteese, kuidas haigus kulgeb, siis AT korral oli vastupidi. Kui ajust leiti haigust põhjustava valguga, beetaamüloidi (A β) tekitatud histoloogilised ja biokeemilised muutused, siis sellest järeldati, millistes geenides võiksid olla muutused ja need leiti. Seega eelnes AT korral biokeemilise muutuse sedastamine geneetilise põhjuse leidmisele (6).



Joonis 5. Neurotoksilise beetaamüloid 42 teke amüloidi prekursorproteiinist (APP).

AT suhtes haiguspetsiifiline histoloogiline leid – ekstratsellulaarne amüloidnaast – koosneb 40–42 aminohappest koosnevast ABst ning on ümbritsetud aktiveeritud mikrogliast ja astrotsüütidest. Suurem osa sellest ABst moodustub lahustumatutest amüloidfibrillidest. On leitud statistiliselt oluline seos AB hulga vahel ajus ja kognitiivsete võimete vähenemise vahel (*post mortem* uuringud) (7, 8). Teiseks histopatoloogiliseks muutuseks AT korral on neurofibrillaarsed kämbud, mis tekivad samuti valgu, tauproteiini muutumisest lahustuvast olekust lahustumatuks, kuid sellest järgmistes artiklites.

Tavaliselt tekib AB APPst 3 sekretaasi lõhustaval toimel (vastavalt alfa-, beeta- ja gamma-sekretaasid) (vt jn 5). Kui lõhustamine toimub 16 ja 17 aminohappe vahelt alfasekretaasi vahendusel, siis patoloogiat ei teki. Rakupinnalt vabaneb suur lahustuv fragment ümbritsevasse keskkonda ja 83 aminohappest koosnev lühike fragment jääb membraanile püsima. Haigus võib tekkida juhtudel, kui lõhustumine toimub beetasekretaasi poolt ja raku ümbritsevasse keskkonda vabaneb lühem valgu osa ning membraanile jääb 99 aminohappest koosnev fragment. See lõhustatakse membraanil omakorda gammasekretaasi poolt. Rakupinnalt vabaneva 40–42 aminohappest koosneva fragmendi halva lahustuvuse tõttu tekib ajus neurotoksiline amüloidnaast (6, 9).

Geneetilised muutused võtmerollis beeta-amüloidi kuhjumisel

Praeguseks on teada 4 geeni, mille polümorfism või mutatsioonid põhjustavad AT. Mitmed kandidaatgeenid on tõestamisel. *Missens*-mutatsioonid AB

prekursorproteiinis põhjustavad vähem kui 0,1% AT juhtudest, kuid teadmine APP valest lõhustamisest kui haigustekke põhjusest töö selgust ka teiste AT-vormide patogeneesi üldmehhanismi.

Enamik beetaamüloidi prekursorproteiini mutatsioonidest asuvad sekretaaside seostumiskohtades, seega suurendavad nad selektiivselt lõhustamist gamma- ja beetasekretaasi poolt või vähendavad alfasekretaasi võimet APP lõhustamiseks (9).

Amüloiditekke vähendamisele suunatud ravi

Teades patogeneetikaskaadi amüloidhüpoteesi, on püütud seda AT ravivõimalusi otsides peatada. Sekretaaside aktiivsuse muutmine võiks osutada ohtlikuks (sekretaasid on biokeemiliselt aktiivsed ka teistes ensümaatilistes protsessides ja nende tasakaalu muutus võiks anda soovimatuid toimeid). Seega osutus kõige sobivaimaks AB ladestumise vähendamise taktika.

Siiani on edukamaiks meetodiks immunoteraapia. Edukalt läbis loomkatset AT mutatsioonide suhtes transgeensete hiirte immuniseerimine AB vastu. Tulemusena AB hulk ajus vähenes ja kognitsioon paranes (10). II faasi kliiniline uuring AB-vastaste antikehadega 200 patsiendil oli edukas ja viis kognitiivsete funktsioonide paranemiseni. Kuigi loomkatseis ei sedastatud aktiivse immuniseerimisega kaasnevat soovimatut antigeeni-antikeha reaktsiooni, siiski kujunes III faasi uuringus 6% patsientidest põletikureaktsioon ajus, mis arvati olevat vaksineerimisjärgne meningoentsefaliit (11). Kuigi see kõrvaltoime põhjustas uuringu katkestamise, oli võimalik näidata, et patsientide kognitiivsed ja käitumishäired vähenesid ravi toimel. Kui aktiivne

immuniseerimine osutus ohtlikuks, siis alustati passiivse immuniseerimise katsetega (12).

Teise AB vähendamisele suunatud ravitaktikana uuritakse põletikuvastast ravi. Kui epidemioloogilistes uuringutes selgus, et mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine elu jooksul vähendas AT tekke riski, siis on umbes aastakümne jooksul otsitud ravimit ka põletikuvastaste preparaatide hulgast, aga siiani edutult. Praeguseks on selgunud põletikureaktsiooni täpsem tähendus AT patogeneesis. On teada, et need ravimid võivad moduleerida gammasekretaasi aktiivsust ja seega vähendada AB teket (13).

Statiinide AT vähendav toime on tõestatud mitmetes epidemioloogilistes uuringutes. Algsjärgus on kolesteroolisisaldust muutvate preparaatide uuringud. Siiani mitte lõplikult selge kolesterooli toime APP ainevahetusele vajab edasist uurimist. Huvitavaks uuringusuunaks on ka teadmine, et nii vase- kui ka tsingiioonid on osaliselt vastutavad AB agregeerumisprotsessis amüloidnaastuks. On arvatud, et nende metallide helateerimisest võiks kasu olla AT ravis (6).

Alzheimeri tõve ravi geeniteraapia ning tüvirakkude abil

Juba 1960. aastatest on teada, et närvikasvufaktori toel on kolinergilised neuronid parema funktsiooni- ning ellujäämisvõimega. Kuigi hematoentsefaalbarjäär takistas selle kasvufaktori pääsemist aju, leiti probleemi lahendamiseks teine tee. Kliinilise uuringu I faasi on läbinud *ex vivo* geeniravi. Närvikasvufaktor viidi otse kolinergiliste projektsiooniteede lähtepunkti suurajus, *nucleus basalis Meynert*'i piirkonda. Ravi osutus tõhusaks ja ohutuks ning andis võimaluse seda ravisuunda edasi arendada (14).

Teiseks uuemaks suunaks on ravi tüvirakkude siirdamisega aju, mis on võimelised migreeruma kahjustatud piirkonda ja diferentseeruma vajalikuks

kolinergiliseks rakupopulatsiooniks *nucleus basalis Meynert*'is, kust algavad kolinergilised projektsiooniteed kogu aju (15).

Kokkuvõte

Dementsuseni viiva patogeneetilise ahela mõjustamine selle igas lülis annab lootust ravimite kliinilisele tõhususele tulevikus. Teades patogeneesi, peaks haigustekkesse sekkuma vastavalt staadiumile, mõjutades korraga mitut ja antud hetkel domineerivat patogeneesilüli.

Viimastel aastatel on intensiivselt uuritud glutamaatergilise süsteemi rolli AT patogeneesis. Olemasolevate teaduspõhiste andmete alusel kasutuses olev NMDA antagonist memantiin on tõestatud kliinilise efektiivsuse ja ohutusega. Ravim on tõhus nii kognitiivsete võimete kui ka igapäevase toimetuleku parandamiseks. Kuigi praegu soovitakse ravimit eeskätt mõõdukalt raske ja raske AT patsientide raviks, viitavad uusimad andmed siiski selgelt ka tõhususele kergemas staadiumis oleva AT ravis, samuti kerge kuni mõõduka vaskulaarse dementsuse korral.

AT patogeneesi amüloidhüpoteesi kirjeldamine on viinud mitmete potentsiaalsete ravisuundumuste otsinguni. Neist edukaimaks on osutunud immunoteeraapia. Vaktsineerimine AB vastu on viimase 5 aasta jooksul olnud teaduspõhise meditsiini huvi-orbiidis ja läbis II faasi kliinilised katsetused. Kuigi on olnud tagasilööke, on siiski pandud alus uutele ravistrateegiatele. Veidi mõtlemapanev ja võõrastav on teadmine, et soodsa ravitulemuse saamiseks peaks ravi alustama aastaid ja isegi aastakümneid enne kliiniliste sümptomite avaldumist. Selline käsitlusviis on aga tulevikumeditiini pärusmaa – haigus diagnoositakse, eriti riskirühmadel, presüptomaatilises staadiumis ning ravi määratakse geneetilisest eelsoodumusest lähtuvalt.

Kirjandus

1. Linnamägi Ü. Alzheimeri tõve ravist atsetüülkoliini inhibiitoritega. *Eesti Arst* 2004;83(12):822-7.
2. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H-P, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.
3. Müller WE. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:113-24.
4. Reisberg B. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
5. Orgogozo JM et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). *Stroke* 2002;33:1834-9.
6. Selkoe D. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Int Med* 2004;140:627-38.
7. Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R, Cotman CV. Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathologically predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17:921-33.
8. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000;283:1571-7.
9. Hardy J. Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge. *Annu Rev Med* 2004;55:101-11.
10. Morgan D, Diamond D, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, et al. A-beta peptide vaccination prevents memory loss in animal model of Alzheimer disease. *Nature* 2000;408:982-5.
11. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunisation. *Neurology* 2003;61:46-54.
12. Gandy S, Heppner FL. Alzheimer's amyloid immunotherapy: quo vadis? *Lancet Neurol* 2005;4:452-3.
13. Eikelenboom P, Goo WA. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's diseases. *J Neural Transm* 2004;111:281-94.
14. Ebert AD, Svendsen CN. A new tool in the battle against Alzheimer's disease and aging: *ex vivo* gene therapy. *Rejuvenation Res* 2005;8:131-4.
15. Oliviera AA, Hodges HM. Alzheimer disease and neural transplantation as prospective cell therapy. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:79-95.

Summary

Non-cholinergic strategy in the treatment of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is pathologically characterized by accumulation of cortical neuritic plaques. Neuritic plaques are composed of a central core of amyloid-beta (AB). Peptide is associated with reactive microglia. Evidence suggests that deposition of AB is a primary step in a cascade of events that leads to AD. Three genetic mutations that cause early onset, autosomal dominant familial AD in the amyloid precursor protein, PS1 and PS2 (chromosomes 21, 14 and 1) result in the increased production of AB. Therapeutic interventions that prevent deposition of AB or promote its clearance could be a viable strategy for disease treatment and/or prevention. Immunotherapy for AD has attracted a great deal of attention: active (vaccination) and passive immunotherapy in animal models. Vaccination is benign

and effective in phase I and II trials in humans. Around 200 patients in phase I tolerated the vaccine, however, about 6% of 300 patients in a phase II study developed acute autoimmune meningoencephalitis and the trial was stopped. Substantial slowing of cognitive decline was recorded in vaccinated patients.

When treating patients with Alzheimer's disease or vascular dementia, the uncompetitive, moderate-affinity, voltage-dependent NMDA antagonist with fast receptor kinetics Memantine has proved effective on three independent levels: cognition, function, and clinical global change. This pathogenetic treatment also has a neuroprotective potential and has a superior safety profile.

Ylla.linnamagi@kliinikum.ee