

Leczenie choroby Alzheimera: czy istnieją możliwości przewidywania klinicznej odpowiedzi na inhibitory cholinesterazy?

Predictors of clinical response to cholinesterase inhibitors in dementia of Alzheimer's type

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska

Adres do korespondencji: Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel./faks 042 678 36 99, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Inhibitory cholinesterazy są podstawową grupą leków wykorzystywanych w leczeniu choroby Alzheimera, jednak odsetek pacjentów, u których pod wpływem leczenia obserwuje się istotną poprawę kliniczną w większości badań nie przekracza 40%. Rutynowym sposobem identyfikacji pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie jest ocena zmiany stanu ich funkcji poznawczych pod wpływem i podczas przyjmowania leku. W niniejszej pracy podsumowany zostanie aktualny stan wiedzy na temat tzw. predyktorów odpowiedzi klinicznej na inhibitory cholinesterazy – czynników pozwalających przewidzieć reakcję chorego na stosowane leczenie w zakresie wpływu na docelowe objawy i/lub tolerancji leczenia jeszcze przed rozpoczęciem lub na samym początku terapii. W aspekcie prognozowania efektów stosowania tej grupy leków omówione zostaną predyktory genetyczne (apolipoproteina E, butyrylocholinesteraza, acetylotransferaza cholinowa), demograficzne (płeć, wiek), kliniczne (aktualne zaawansowanie i tempo progresji choroby, towarzyszące objawy neuropsychiatryczne, obecność patologii naczyniowej, odpowiedź na testową dawkę leku, wyniki badań neuropsychologicznych i próby ortostatycznej) i wyniki badań dodatkowych (SPECT, MRI, EEG). Umiejętność przewidzenia odpowiedzi chorego na leczenie umożliwiłaby dobór właściwego leku dla konkretnego pacjenta, uwzględniając skuteczność kliniczną w określonych subpopulacjach pacjentów i podatność na objawy niepożądane. Mogłaby również służyć ograniczeniu globalnych kosztów stosowania inhibitorów cholinesterazy oraz stymulować badania nad biologicznymi mechanizmami choroby Alzheimera. Aktualny stan wiedzy na temat predyktorów skuteczności inhibitorów cholinesterazy, przy ich dobrej tolerancji, łagodnym profilu objawów niepożądanych oraz braku bardziej skutecznych alternatywnych metod leczenia choroby Alzheimera, nie upoważnia nas jednak, jak na razie, do rezygnacji z leczenia u jakiegokolwiek chorego.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Alzheimera, inhibitory cholinesterazy, skuteczność, odpowiedź

Summary

Acetylcholinesterase inhibitors are the mainstay of treatment of Alzheimer's disease. However, in the majority of studies the proportion of patients demonstrating a significant clinical improvement under treatment does not exceed 40%. A routine method of identifying responders in clinical practice is the assessment of change in their cognitive functions during treatment. This review presents the available data on predictors of response to acetylcholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease – factors allowing the prognosis of a patient's reaction to treatment (in terms of target symptoms and tolerance) at its very beginning or even before therapy has been initiated. A variety of predictors will be discussed: genetic factors (apolipoprotein E, butyrylcholinesterase, choline acetyltransferase), demographic factors (age, gender), clinical factors (severity and rate of progression of dementia, comorbid neuropsychiatric symptoms, vascular risk factors, response to the test dose of the drug, results of neuropsychological testing, orthostatic hypotension), and work-up results (SPECT, MRI, EEG). The ability to predict patient's response to treatment would allow a precise choice of

drug for a given patient, taking into account its clinical efficacy in different subpopulations and potency for the generation of side effects, could also help cut down the global costs of prescribing those medications, and stimulate research on the biological mechanisms of Alzheimer's disease. Altogether, the current level of knowledge on predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors, with good tolerance and benign side-effect profile of this class of drugs, and lack of alternative, more effective methods of treatment of Alzheimer's disease cannot entitle the physician to give up on the introduction of treatment in any single patient.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, predictors, response

WSTĘP

Choroba Alzheimera (AD – *Alzheimer's disease*) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym o wieloczynnikowej etiologii. Objawy kliniczne obejmują upośledzenie pamięci i innych funkcji poznawczych, zaburzenia zachowania i upośledzenie sprawności w zakresie tzw. czynności codziennych (ADL – *activities of daily living*). W miarę progresji choroby dochodzi zwykle do całkowitej utraty niezależności i często konieczności instytucjonalizacji. Morfologicznymi wykładnikami AD są: zanik neuronów, zmniejszenie liczby synaps oraz odkładanie się złogów nieprawidłowych białek (białka β -amyloidu i związanego z mikrotubulami białka tau) w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS – *central nervous system*). W mózgach chorych na AD stwierdza się deficyty transmisji w większości układów neuroprzekątnikowych, jednak powszechnie akceptowana, choć nie pozbawiona kontrowersji, tzw. hipoteza cholinergiczna AD przypisuje kluczową rolę acetylocholiny (ACh), wiążąc wystąpienie objawów klinicznych i ich nasilenie ze stopniem destrukcji układu cholinergicznego i wtórnymi zaburzeniami transmisji cholinergiczn⁽¹⁾. Hipoteza cholinergiczna zainspirowała badaczy do poszukiwań możliwości interwencji farmakologicznej, która kompensowałaby istniejący i stopniowo narastający deficyt neurochemiczny. Pierwsze próby obejmujące stosowanie prekursorów ACh – cholicy i lecytyny – nie wykazały skuteczności klinicznej tych substancji. Ze względu na objawy niepożądane badania nad agonistami receptorów muskarynowych (np. arekolina, oksotremoryna) również nie zostały dotychczas uwieńczone sukcesem. Przełomem okazało się dopiero wprowadzenie leków z grupy inhibitorów acetylcholinesterazy (AChEI – *acetylcholinesterase inhibitors*), enzymu katabolizującego ACh na poziomie synaptycznym, co zwiększa dostępność i przedłuża działanie ACh w szczelinie synaptycznej. AChEI stanowią obecnie podstawową grupę leków stosowanych w leczeniu AD, ich dobry profil tolerancji oraz korzystny wpływ na funkcje poznawcze i zaburzenia zachowania w AD udowodniono w licznych wieloośrodkowych badaniach klinicznych^(2,3). Korzystny wpływ AChEI na funkcje poznawcze pacjentów z AD wykazano dla wszystkich badanych substancji o tym

mechanizmie działania. Preparaty starszej generacji, takie jak fizostygmina, epistygmina, metrifonat czy takryna ze względu na klinicznie istotne działania niepożądane nie wykroczyły poza fazę badań klinicznych lub były wycofywane z użycia. Obecnie powszechnie stosowane są tzw. AChEI II generacji, do których zaliczamy donepezil, rywastygminę i galantaminę.

W kontekście dość wyraźnych różnic w mechanizmie działania poszczególnych preparatów z grupy AChEI (dotyczących m.in. trwałości wiązania leku z enzymem czy dodatkowego wpływu na butyrylocholinesterazę (BuChE) lub receptor nikotynowy), dane dotyczące ich skuteczności klinicznej pozostają zaskakująco spójne. Niestety nie u wszystkich pacjentów z AD otrzymujących lek z grupy AChEI udaje się zaobserwować poprawę w zakresie funkcji poznawczych lub zachowania. Odsetek chorych, u których pod wpływem AChEI stwierdza się istotną klinicznie poprawę w większości doniesień, waha się między 25 a 50% (średnio 34%)⁽⁴⁾, niezależnie od ocenianego preparatu. W przeglądzie badań dotyczących donepezilu istotną poprawę poznawczą odnotowano u 21-38% chorych przyjmujących lek i u 11-18% chorych z grupy placebo⁽⁵⁾. Porównywalne dane odsetkowe uzyskuje się w aspekcie wpływu AChEI na zaburzenia zachowania chorych z AD (41% poprawy)⁽⁶⁾. Reasumując, niezależnie od rodzaju ocenianego leku i od typu objawów będących przedmiotem oceny, stosowanie AChEI jest związane z istotną poprawą kliniczną jedynie u 1/3 pacjentów z AD, 2/3 chorych pobiera leczenie, mimo braku wyraźnego efektu terapeutycznego. Dodatkowe potwierdzenie tych niezbyt optymistycznych wartości przyniosła metaanaliza Kristy Lancot i wsp. z 2003 r. Po przeanalizowaniu wyników ośmiu dużych randomizowanych badań z AChEI, szansę na uzyskanie dobrej odpowiedzi klinicznej w grupie aktywnie leczonej oceniono na około 9% większą niż w grupie placebo, a wartość *number needed to treat* (NNT – ocenia, ilu pacjentom trzeba podać lek, aby u jednego uzyskać istotną poprawę) wyniosła 12⁽⁷⁾.

Jedynym dotychczas rutynowo stosowanym w praktyce klinicznej sposobem identyfikacji pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie jest ocena zmiany stanu ich funkcji poznawczych pod wpływem i podczas przyjmowania leku. Biorąc pod uwagę powyższe dane, szczegól-

nie istotna wydaje się próba odpowiedzi na pytanie, czy da się w jakikolwiek sposób przewidzieć jakość odpowiedzi na AChEI na samym początku leczenia lub nawet przed jego rozpoczęciem. W niniejszej pracy podsumowany zostanie aktualny stan wiedzy na temat tzw. predyktorów odpowiedzi klinicznej na AChEI – czynników demograficznych, klinicznych lub neurobiologicznych, pozwalających przewidzieć reakcję chorego na stosowane leczenie w zakresie wpływu na docelowe objawy i/lub tolerancji leczenia. Informacje te wydają się mieć duże znaczenie praktyczne z co najmniej kilku powodów. Umiejętność przewidzenia odpowiedzi chorego na leczenie umożliwiłaby dobór właściwego leku dla konkretnego pacjenta, uwzględniając skuteczność kliniczną w określonych subpopulacjach pacjentów i podatność na objawy niepożądane (istotne np. u chorego z zaburzeniami rytmu). Mogłaby również służyć ograniczeniu globalnych kosztów stosowania AChEI. Znajomość predyktorów odpowiedzi klinicznej stymuluje też rozwój wiedzy na temat biologicznych mechanizmów choroby, które są odpowiedzialne za kliniczne różnice skuteczności leczenia. W kontekście poniższych szczegółowych rozważań należy jeszcze zwrócić uwagę na kontrowersje dotyczące definicji „istotnej poprawy klinicznej” czy „dobrej odpowiedzi na leczenie” (*responders*). Interpretacja tego terminu w badaniach naukowych zależy zwykle od zestawu stosowanych skal i testów oraz typu objawów podlegających ocenie i ma charakter arbitralny. Do najczęściej stosowanych definicji należą: poprawa wyniku w skali ADAS-Cog (kognitywna podskala Alzheimer’s Disease Assessment Scale) o co najmniej 4 lub 7 punktów, poprawa wyniku w MMSE (Mini-Mental State Examination) o 2 lub 4 punkty, poprawa w skalach oceniających ADL, zmniejszenie nasilenia objawów neuropsychiatrycznych (zwykle skala NPI – Neuropsychiatric Inventory) czy wreszcie poprawa wyników testów neuropsychologicznych.

PREDYKTORY GENETYCZNE

Związek polimorfizmów genetycznych chorych na AD ze skutecznością leczenia AChEI rozpatrywano jak dotychczas dla 3 genów. Najbardziej kompleksowa ocena dotyczy znaczenia genotypu apolipoproteiny E (ApoE), pojedyncze doniesienia koncentrują się na roli genów dla BuChE i acetylotransferazy cholinowej (ChAT).

APOLIPOPROTEINA E

ApoE jest białkiem biorącym udział w transporcie cholesterolu i innych lipidów. Genotyp *APOE* jest jedynym udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka najpowszechniejszej, tzw. sporadycznej postaci AD. Gen *APOE* znajduje się na długim ramieniu chromosomu 19 i posiada 3 główne izoformy: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$, różniące się pojedynczymi resztami aminokwasowymi w 2 pozycjach.

Allel $\epsilon 4$ jest odpowiedzialny za wzrost ryzyka zachorowania na AD w sposób zależny od dawki – ryzyko rośnie około trzykrotnie u heterozygot, homozygoty $\epsilon 4/\epsilon 4$ obciążone są około 10-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia AD (choroba rozwija się przed 80. rokiem życia u prawie wszystkich homozygot) ^(8,9). Przebieg choroby u nosicieli $\epsilon 4$ jest bardziej agresywny, co udowodniono zarówno w aspekcie klinicznym ⁽¹⁰⁾, jak i neuropatologicznym ⁽¹¹⁾.

Potencjalny związek między genotypem *APOE*, a skutecznością AChEI był przedmiotem licznych badań. Wyniki tych badań zestawiono w tabeli 1 ⁽¹²⁻³³⁾. Analiza przedstawionych danych pozwala na wyciągnięcie kilku wniosków. W 21 cytowanych badaniach, w których porównywano skuteczność badanego leku w populacji nosicieli allelu $\epsilon 4$ i u osób pozbawionych tego allelu uczestniczyło 6304 pacjentów z AD; u zdecydowanej większości (~90%) polimorfizm *APOE* nie miał wpływu na skuteczność leczenia AChEI, w pozostałej grupie większą efektywność terapii u nosicieli allelu $\epsilon 4$ wykazywano częściej niż obniżenie skuteczności. Niejednoznaczność uzyskanych wyników jest dość rutynowo tłumaczona rozbieżnościami metodologicznymi (różne kryteria włączania, wiek pacjentów, czas trwania badania, liczebność badanych grup, często nieporównywalne zestawy stosowanych skal) lub odmiennymi właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi stosowanych preparatów.

Badania prowadzone były przy użyciu 5 leków z grupy AChEI: metrifonatu, takryny, galantaminy, donepezilu i rywastygminy. W przypadku pierwszych czterech substancji zdecydowana większość badań sugeruje brak związku między genotypem *APOE* a skutecznością leczenia AD. Wyniki pracy Farlowa i wsp. ⁽²⁹⁾, największego z badań dotyczących rywastygminy, wskazują na możliwość lepszej odpowiedzi nosicieli allelu $\epsilon 4$ *APOE* na leczenie tym preparatem, w porównaniu z resztą badanych AChEI. Autorzy nie byli jednak w stanie ostatecznie zweryfikować wątpliwości związanych z interpretacją wyników (w odróżnieniu od poprzednich prac, przebieg choroby u nosicieli $\epsilon 4$ był łagodniejszy niż u nie-nosicieli zarówno w grupie leczonej, jak i w grupie placebo). Wyrazistym argumentem wspierającym tę koncepcję są jednak również wyniki badania Bullocka i wsp. ⁽³³⁾, którzy na bardzo dużej populacji badanej wykazali przewagę skuteczności rywastygminy nad donepezilem wśród nosicieli ApoE $\epsilon 4$.

Podsumowując, wyniki dużych wieloośrodkowych badań dość jednoznacznie wskazują na brak istotnego znaczenia prognostycznego genotypu *APOE* dla odległych wyników leczenia AChEI. Dane dotyczące odmiennej, lepszej reakcji pacjentów z genotypem ApoE $\epsilon 4$ na leczenie rywastygminą są jak dotychczas zbyt skąpe, by jednoznacznie rekomendować stosowanie tego preparatu u pacjentów ApoE $\epsilon 4$ (+). Zaslужują natomiast z pewnością na weryfikację w dalszych badaniach klinicznych.

BUTYRYLOCHOLINESTERAZA

W organizmie człowieka acetylocholina jest katabolizowana przez 2 enzymy: acetylo- (AChE) i butyrylocholinerazę (BuChE). W miarę progresji AD stężenia tych enzymów ulegają przeciwnym zmianom: poziom AChE stopniowo spada, BuChE – rośnie⁽³⁴⁾. Gen *BCHE* znajduje się na długim ramieniu chromosomu 3 i zawiera liczne warianty polimorficzne, z których najbardziej rozpowszechniony jest tzw. wariant K. Nosicielstwo *BCHE-K* związane jest z o 30% niższą aktywnością enzymu i w konsekwencji wyższym stężeniem ACh w CNS⁽³⁵⁾, mniej nasiloną fosforylacją białka tau⁽³⁶⁾ i bardziej łagodnym klinicznym przebiegiem AD⁽³⁷⁾. Badania genetyczne nie potwierdziły jednak potencjalnego związku wariantów genu *BCHE* z ryzykiem zachorowania na AD⁽³⁸⁾. Wpływ genotypu *BCHE* na skuteczność leczenia AD był, jak dotychczas, przedmiotem oceny w jednym badaniu. Bullock i wsp.⁽³³⁾ wykazali przewagę skuteczności rywastygminy nad donepezilem w populacji pacjentów o tzw.

„dzikim” genotypie – *BCHE wt/wt* (*wild type*) (bez allelu *K*). rywastygmina jest jedynym lekiem z grupy AChEI II generacji, którego substratem jest nie tylko AChE, ale i BuChE. Powyższe obserwacje kliniczne nie są trudne do wytłumaczenia również z biologicznego punktu widzenia – u chorych z genotypem *BCHE wt/wt* stężenie BuChE jest wyższe niż u nosicieli allelu *K* – więcej jest więc po prostu substratu dla stosowanego leku, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, kiedy stężenie AChE spada, a BuChE względnie rośnie.

ACETYLOTRANSFERAZA CHOLINOWA

Acetylotransferaza cholinowa (ChAT) jest enzymem katalizującym biosyntezę ACh w organizmie człowieka. Dla AD typowe jest obniżenie stężenia tego enzymu proporcjonalne do stopnia destrukcji układu cholinergicznego, a co za tym idzie głębokości otępienia⁽³⁹⁾. W obrębie genu *CHAT* i sprzężonego z nim genu transportera ACh (*SLC18A3*), zlokalizowanych na długim ramieniu

Autor	Liczba badanych	Lek	Skuteczność u nosicieli ε4
Farlow '99 ⁽¹²⁾	959 (4 badania)	Metrifonat	=
Poirier '95 ⁽¹³⁾	40	Takryna	↓
Farlow '98 ⁽¹⁴⁾	528	Takryna	= (↓ u ♀ ε2-3)
MacGowan '98 ⁽¹⁵⁾	107	Takryna	=
		Galantamina	=
Rigaud '00 ⁽¹⁶⁾	76	Takryna	=
Almkvist '01 ⁽¹⁷⁾	24	Takryna	↑
Sjogren '01 ⁽¹⁸⁾	145	Takryna	= (6 miesięcy) ↓ (12 miesięcy)
Wallin '04 ⁽¹⁹⁾	50	Takryna	=
Raskind '00 ⁽²⁰⁾	656	Galantamina	=
Wilcock '00 ⁽²¹⁾	653	Galantamina	=
Aerssens '01 ⁽²²⁾	1 528 (4 badania)	Galantamina	=
Suh '06 ⁽²³⁾	202	Galantamina	=
Greenberg '00 ⁽²⁴⁾	48	Donepezil	=
Oddo '00 ⁽²⁵⁾	84	Donepezil	↑
Winblad '01 ⁽²⁶⁾	286	Donepezil	=
Rigaud '02 ⁽²⁷⁾	117	Donepezil	=
Courtney '04 ⁽²⁸⁾	221	Donepezil	= [↓ po 12 tyg.]
Bizzarro '05 ⁽²⁹⁾	81	Donepezil	↑
Almkvist '04 ⁽³⁰⁾	11	Rywastygmina	=
Farlow '04 ⁽³¹⁾	367	Rywastygmina	=/↑
Visser '05 ⁽³²⁾	121	Rywastygmina	=
Bullock '05 ⁽³³⁾	994	Donepezil	Rywastygmina > Donepezil

Tabela 1. Zestawienie badań dotyczących związku genotypu apolipoproteiny E i skuteczności leczenia inhibitorami cholinesterazy. [= – brak wpływu genotypu na skuteczność leczenia, ↑ – większa skuteczność u nosicieli ε4, ↓ – mniejsza skuteczność u nosicieli ε4].

chromosomu 10, zidentyfikowano wiele wariantów polimorficznych, które okazały się jednak nieistotne z punktu widzenia ryzyka zachorowania na AD⁽³⁸⁾. Hipoteza, że skuteczność AChEI może być uzależniona od ilości dostępnej ACh (zależnej z kolei od genotypu *CHAT*) została do tej pory poddana weryfikacji w jednym badaniu. Harold i wsp.⁽⁴⁰⁾ wykazali, że polimorfizm rs733722 miał wpływ na skuteczność leczenia ocenianą na podstawie punktacji w MMSE: nosicielstwo allelu T związane było z istotnie mniejszym pogorszeniem poznawczym w porównaniu z allelem C. Homozygoty CC pogorszyły się w MMSE średnio o ponad 3 punkty na rok w porównaniu z homozygotami TT (których stan w kategoriach bezwzględnych nie uległ prawie żadnemu pogorszeniu). W grupie nieleczonych chorych z AD nie wykazano związku polimorfizmu rs733722 z tempem pogorszenia wyniku MMSE. Autorom udało się dzięki temu upewnić, że obserwowany efekt nie jest konsekwencją wpływu tego genotypu na naturalny przebieg choroby, ale rzeczywistym markerem odpowiedzi na leczenie AChEI⁽⁴⁰⁾.

PREDYKTORY DEMOGRAFICZNE

Przedmiotem oceny w licznych badaniach był wpływ danych demograficznych, takich jak płeć i wiek na skuteczność leczenia AD. W zdecydowanej większości randomizowanych badań klinicznych nie wykazano żadnego związku płci ze skutecznością AChEI (także w dodatkowym skojarzeniu z genotypem ApoE). Jedyne wyjątki od tej reguły to badania Farlowa i wsp.⁽¹⁴⁾, którzy zaobserwowali większą skuteczność takryny u kobiet pozbawionych allelu ε4 i MacGowana i wsp.⁽¹⁵⁾, w którym takryna i galantamina okazały się być bardziej efektywne u mężczyzn.

Kwestie skuteczności AChEI w leczeniu AD i doboru konkretnego preparatu mogą mieć szczególne znaczenie w grupie młodszych chorych, ze względu na bardziej agresywny przebieg choroby u pacjentów z AD o wczesnym początku⁽⁴¹⁾. Stratyfikacji badanej populacji według wieku i porównania skuteczności AChEI w obu grupach wiekowych dokonano dopiero w jednym badaniu⁽³³⁾. Szczegółowa analiza *post-hoc* otrzymanych wyników wykazała istotną statystycznie przewagę skuteczności rywastygminy nad donepezilem w grupie chorych poniżej 75. roku życia⁽⁴²⁾. Różnica ta dotyczyła nie tylko wpływu na funkcje poznawcze, ale także oceny globalnej deterioracji, sprawności w zakresie ADL, zaburzeń zachowania i obciążenia opieką i była szczególnie widoczna u młodszych chorych z genotypem BuChE *wt/wt*.

PREDYKTORY KLINICZNE

Nie deprecjonując innych opisywanych w niniejszej pracy czynników prognostycznych, największe znaczenie praktyczne wydaje się mieć możliwość przewidzenia rezultatu leczenia i doboru leku odpowiedniego dla kon-

kretnego pacjenta wyłącznie na podstawie klinicznej charakterystyki przebiegu choroby, jej objawów i towarzyszących czynników ryzyka, bez konieczności wykonywania często czasochłonnych, kosztownych i/lub niezbyt dostępnych badań genetycznych czy neuroobrazowych. Różne elementy obrazu klinicznego były korelowane z jakością odpowiedzi na AChEI. Zaliczamy do nich tempo progresji choroby (*how fast?*), jej zaawansowanie (*how far?*), objawy neuropsychiatryczne towarzyszące otępieniu alzheimerowskiemu (objawy typowe dla otępienia z ciałami Lewy'ego), obecność tzw. naczyńowych czynników ryzyka, palenie tytoniu, wyniki testów neuropsychologicznych, odpowiedź na testową dawkę leku, czy wreszcie wyniki próby ortostatycznej.

ZAAWANSOWANIE I TEMPO PROGRESJI AD

Dla ustalenia długoterminowej prognozy w chorobach neurozwyrodnieniowych użyteczna jest ocena takich parametrów jak tempo narastania objawów klinicznych oraz aktualne zaawansowanie choroby. Dyskusja na temat przewagi znaczenia jednego z tych czynników nad drugim nie doczekała się jednoznacznego rozstrzygnięcia. Wydaje się jednak, że tempo progresji choroby (początkowo niedoceniane w tym kontekście) jest co najmniej równie istotne prognostycznie, a prawdopodobnie istotniejsze⁽⁴³⁾. Powyższe elementy obrazu klinicznego nie są bezpośrednio związane z działaniem AChEI, mogą być jednak pomocne w zdefiniowaniu i wyizolowaniu podgrup pacjentów z AD, różniących się agresywnością przebiegu choroby. Reakcja na stosowane leczenie w obrębie tych subpopulacji chorych może być różna, co uzasadnia poszukiwanie pośredniego wpływu zaawansowania i tempa progresji AD na skuteczność leczenia.

Dane dotyczące efektywności AChEI w funkcji nasilenia otępienia są dość spójne i przekonujące, różna jest jednak ich waga dla poszczególnych preparatów z tej klasy. Pierwsze próby oceny znaczenia takiej zależności podjęto dla takryny. Opublikowano co najmniej kilka prac, w których obserwowano większą skuteczność takryny u chorych w umiarkowanym stadium AD w porównaniu z pacjentami z mniejszym nasileniem objawów^(44,45). Wyniki te nie uzyskały jednak potwierdzenia w metaanalizie badań klinicznych dotyczących tego leku, w której zaawansowanie otępienia nie było skorelowane ze skutecznością leczenia⁽⁴⁶⁾. Z kolei rezultaty badań dotyczących rywastygminy i galantaminy jednowymownie potwierdzają pierwotną hipotezę większej skuteczności AChEI w umiarkowanym niż łagodnym stadium AD. W przypadku rywastygminy wykazano jej korzystniejszy wpływ na funkcje poznawcze⁽⁴⁷⁾ i ADL⁽⁴⁸⁾ „ciężej chorych”, przewagę skuteczności galantaminy u chorych w stadium umiarkowanym zaobserwowano dla funkcji poznawczych⁽²¹⁾, ADL⁽⁴⁹⁾ i obciążenia opieką/jakości życia opiekuna⁽⁵⁰⁾. Co ciekawe, zależność między nasileniem AD, a skutecznością leczenia nie była do tej pory przedmio-

tem analiz w badaniach donepezylu (wykazano jedynie skuteczność tego leku we wszystkich fazach choroby, nie porównywano bezpośrednio podgrup pacjentów). W jedynym, jak dotychczas, badaniu porównawczym większe zaawansowanie AD było predyktorem lepszej odpowiedzi na rywastygminę niż donepezyl w zakresie ADL. Podobnego efektu nie uwidoczniiono w skalach oceniających funkcje poznawcze i zaburzenia neuropsychiatryczne⁽³³⁾. Zależność między skutecznością AChEI, a tempem progresji AD oceniano, jak dotychczas, wyłącznie dla rywastygminy. W badaniu Farlowa i wsp.⁽⁵¹⁾ udział wzięło 187 chorych, którzy przez 26 tygodni pobierali placebo w ramach wcześniejszego badania klinicznego rywastygminy. W zależności od skali pogorszenia w zakresie funkcji poznawczych w tym okresie podzielono ich na grupę o szybkiej (pogorszenie o ≥ 4 punkty w skali ADAS-Cog) i wolnej progresji (<3 punkty w ADAS-Cog). Różnice skuteczności rywastygminy w tak zdefiniowanych podgrupach były uderzające: wynik ADAS-Cog pacjentów o bardziej agresywnym przebiegu choroby poprawił się średnio o prawie 5 punktów, podczas gdy w grupie „łagodnej” tylko o 1 punkt. Różnica była oczywiście istotna statystycznie⁽⁵¹⁾. Wyniki poświęconej temu samemu zagadnieniu i opublikowanej niedawno metaanalizy danych dotyczących większej populacji pacjentów biorących udział w badaniach rywastygminy (672 chorych) są

niemalże identyczne⁽⁵²⁾, co zdecydowanie zwiększa praktyczną (i statystyczną) wartość takiej obserwacji. Prace poświęcone naturalnemu przebiegowi AD dowodzą, że tempo progresji choroby jest stosunkowo wolne w okresie łagodnego i głębokiego nasilenia objawów, ulega natomiast gwałtownemu przyspieszeniu w fazie umiarkowanie nasilonego otępienia⁽⁵³⁾. W tym kontekście dylemat hierarchii ważności dwóch wyżej opisanych elementów obrazu klinicznego dla prognozy skuteczności AChEI może okazać się całkowicie bezprzedmiotowy. Skoro AChEI są skuteczniejsze w okresie umiarkowanego nasilenia objawów AD i w przypadkach o szybkiej progresji, a agresywność choroby wzrasta właśnie w stadium umiarkowanym, to czy powyższe rozważania nie dotyczą dwóch stron tego samego medalu?

OBJAWY NEUROPSYCHIATRYCZNE/OBJAWY TYPOWE DLA OTĘPIENIA Z CIAŁAMI LEWY’EGO

Otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB – *dementia with Lewy bodies*) jest jednym z najczęstszych otępień pierwotnie zwyrodnieniowych. Objawy DLB są zwykle bardziej burzliwe niż w AD i zaliczamy do nich m.in.: parkinsonizm, fluktuacje nasilenia zaburzeń poznawczych, halucynacje wzrokowe (oraz z innych zmysłów), urojenia,

Predyktor	Wartość praktyczna, jakość danych
Czynniki genetyczne	
Apolipoproteina E (allel $\epsilon 4$) Butyrylocholinesteraza (wt/wt) Acetylotransferaza cholinowa	- [+ (RIV) ?] + (RIV) +/?
Czynniki demograficzne	
Wiek (młodszy) Płeć	+ (RIV) -
Charakterystyka kliniczna	
Aktualne nasilenie objawów (większe) Tempo progresji choroby (szybkie) Objawy typowe dla DLB Towarzysząca patologia naczyniowa Palenie tytoniu Profil neuropsychologiczny/odpowiedź na testową dawkę Ortostatyczny spadek ciśnienia	+ (GAL, RIV) + (RIV) + (RIV > DPZ) + - + -/?
Badania dodatkowe	
SPECT MRI (zanik istoty bezimiennej) MRI (zanik MTL) qEEG ($\uparrow \alpha/\theta$, $\downarrow \theta$)	?/- + (DPZ) - +

Tabela 2. Zestawienie predyktorów skuteczności leczenia inhibitorami cholinesterazy. W prawej kolumnie: (+) – spójne dane potwierdzają wartość predykcyjną danego czynnika; (-) – brak wartości prognostycznej danego czynnika; (?) – dane sprzeczne, zbyt mała ilość prac. DPZ – donepezyl, GAL – galantamina, RIV – rywastygmina

zaburzenia snu związane z fazą REM, nadwrażliwość na neuroleptyki, nasilone zaburzenia autonomiczne. W badaniach neuropatologicznych większość przypadków klinicznie zdiagnozowanych jako AD lub DLB okazuje się mieć charakter mieszany, ze współistniejącą patologią typową dla obu rodzajów otępień⁽⁵⁴⁾. Obecność towarzyszącej patologii Lewy'ego zaostrza i pogarsza przebieg AD. Kliniknym wykładnikiem takiej sytuacji może być stosunkowo wczesne pojawienie się objawów typowych dla DLB, m.in. zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych (BPSD – *behavioral and psychological symptoms of dementia*). Według współczesnych standardów farmakoterapii AD, lekami pierwszego rzutu w leczeniu BPSD nie są leki przeciwpsychotyczne (ze względu na bardzo ryzykowny dla tych pacjentów profil objawów niepożądanych), lecz AChEI, których korzystny wpływ na nasilenie zaburzeń zachowania w AD udokumentowano w licznych badaniach⁽⁵⁵⁾. Pojawienie się BPSD koreluje zazwyczaj ze znacznym wzrostem obciążenia opieką, a także pogorszeniem samodzielności i niezależności chorego. Zrozumiałe jest więc zainteresowanie wpływem profilu zaburzeń behawioralnych na efektywność leczenia AD, zwłaszcza w aspekcie porównania skuteczności różnych preparatów z grupy AChEI.

Istnieją liczne doniesienia kliniczno-neuropatologiczne, wskazujące na większą skuteczność AChEI w DLB lub w AD z towarzyszącą patologią Lewy'ego niż w „czystym” AD^(56,57). Przez analogię należałoby więc przypuszczać, że większe nasilenie BPSD na początku leczenia AD zwiększa prawdopodobieństwo istotnej poprawy po zastosowaniu AChEI. Potwierdzeniem tych przypuszczeń jest praca Megi i wsp.⁽⁶⁾, którzy oceniali nasilenie BPSD w grupie 86 pacjentów z AD leczonych donepezilem przez 8 tygodni. Poprawę w zakresie zachowania uzyskano u 41% chorych, 28% pogorszyło się, u 31% nie zaobserwowano istotnych zmian nasilenia objawów. Obecność bardziej nasilonych BPSD, w tym urojeń, pobudzenia, depresji, lęku, apatii, rozchamowania i drażliwości pozwalała przewidzieć korzystną odpowiedź na leczenie donepezilem, chorych nieodpowiadających na leczenie charakteryzowało ogólnie niższe natężenie psychopatologii (z wyjątkiem halucynacji)⁽⁶⁾. Aspekt porównania skuteczności różnych AChEI u chorych z AD i BPSD omówiono szczegółowo w pracy Touchona i wsp.⁽⁵⁸⁾, która jest analizą *post-hoc* wyników badania Bullocka i wsp.⁽³³⁾ Spośród 994 pacjentów uczestniczących w 24-miesięcznym badaniu wyizolowano 49, u których już na początku badania występowały objawy spełniające kryteria diagnostyczne DLB. W tej podgrupie chorych rywastygmina okazała się być zdecydowanie bardziej skuteczna i wyraźnie lepiej tolerowana niż donepezil. Co ciekawe, przewaga rywastygminy uwidoczniła się w skalach oceniających stan funkcji poznawczych i ADL, nie zaobserwowano natomiast różnic między dwoma lekami we wpływie na BPSD. U pacjentów leczonych donepezilem częściej, niż po rywastygminie obser-

wowano pogorszenie w zakresie objawów pozapiramidowych i dysfunkcji autonomicznej (ortostatyczne spadki ciśnienia, nietrzymanie moczu)⁽⁵⁸⁾. Warto również podkreślić zbieżność wyżej opisanych wyników z danymi dotyczącymi leczenia DLB (a nie AD z objawami DLB). Również w tym wypadku rywastygmina jest jedynym AChEI, który posiada badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo⁽⁵⁹⁾, jest też u pacjentów z DLB lub otępieniem w chorobie Parkinsona lekiem wyraźnie lepiej tolerowanym od donepezilu.

NACZYNIOWE CZYNNIKI RYZYKA

Współistnienie zmian neuropatologicznych charakterystycznych dla różnych rodzajów otępień u pacjentów klinicznie zdiagnozowanych jako AD jest zjawiskiem częstym. Tzw. patologia naczyniowa (w istocie białej, w jądrach podkorowych, zmiany poudarowe) towarzyszy zmianom alzheimerowskim aż w 60-90% przypadków⁽⁶⁰⁾, częściej nawet niż zmiany typowe dla innych procesów neurodegeneracyjnych. W patogenezie choroby Alzheimera duża rolę odgrywają też tzw. naczyniowe czynniki ryzyka – cukrzyca, hipercholesterolemia, choroba nadciśnieniowa, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, palenie tytoniu. Koncentrując się na CNS należy podkreślić, że każdy z nich nie tylko zwiększa ryzyko udaru mózgu czy otępienia naczyniowego (VaD – *vascular dementia*), lecz stanowi również istotny czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na AD. Ze względu na bardzo duże rozpowszechnienie wyżej wymienionych chorób w populacji, względną łatwość ich diagnozowania oraz ścisły związek z AD interesujące wydaje się rozstrzygnięcie, czy ich obecność modyfikuje skuteczność leczenia AD przy pomocy AChEI. Poszukiwanie związku między AChEI, a zmianami naczyniowymi nie jest bezpodstawne, jako że wszystkie współcześnie stosowane leki z tej grupy posiadają udokumentowaną skuteczność w leczeniu VaD. AChEI wywierają też wpływ na regionalne przepływy krwi w CNS.

Wpływ naczyniowych czynników ryzyka na skuteczność donepezilu, jak dotychczas, był poddany analizie wyłącznie w pracy Fukui i Taguchi⁽⁶¹⁾. Na próbie 50 pacjentów z AD, którzy uzyskali mniej niż 4 punkty w skali Hachinskiego autorzy wykazali, że obecność nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy zwiększała szansę na dobrą odpowiedź na leczenie (w obu przypadkach był to wyraźny efekt, nie udało się jednak uzyskać istotności statystycznej, prawdopodobnie ze względu na niezbyt pokaźną liczebność populacji badanej), natomiast hipercholesterolemia była istotnie częstsza w podgrupie pacjentów, których stan pogorszył się, mimo prowadzonego leczenia (autorzy spekulują, że może wynikać to z bardziej nasilonego uszkodzenia układu cholinergicznego u tych pacjentów, przy danym poziomie klinicznego nasilenia zaburzeń poznawczych).

Skuteczność galantaminy u pacjentów z AD z towarzyszącą chorobą naczyń mózgowych (CVD – *cerebrovascular disease*) oraz u chorych z VaD oceniana była w kilku badaniach. Jednoznacznie wykazano, że efekty terapii galantaminą w tych grupach pacjentów są dobre^(62,63,64). Choć chorych z VaD cechował bardziej stabilny przebieg otępienia⁽⁶³⁾, reakcja na leczenie oceniana na podstawie zmiany wyników w stosowanych skalach faworyzowała grupę AD+CVD⁽⁶²⁾.

Dane dotyczące wpływu patologii naczyniowej na skuteczność rywastygminy są zbieżne z wyżej zacytowanymi. rywastygmina okazała się być skuteczniejsza u chorych z AD i towarzyszącymi naczyniowymi czynnikami ryzyka (wynik w skali Hachinskiego >0), niż u pacjentów somatycznie zdrowszych (Hachinski=0)⁽⁶⁵⁾. Opiszano jej dobrą skuteczność u chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy także tolerowali leczenie lepiej, niż chorzy z prawidłowymi wartościami ciśnienia^(66,67). Wykazano również jej przewagę nad donepezilem u chorych z naczyniowymi czynnikami ryzyka, jednak wyłącznie w zakresie wpływu na ADL⁽³³⁾.

Niewielki zgrzyt do przedstawionych wyżej konsekwentnych zależności wprowadziło niedawno opublikowane badanie obejmujące 160 chorych z AD, w którym nie tylko nie zaobserwowano wpływu nadciśnienia tętniczego lub zmian w istocie białej zarejestrowanych przed rozpoczęciem leczenia AChEI na jego skuteczność lecz również wykazano, że stan chorych, u których te dwa czynniki współwystępowały pogarszał się zdecydowanie szybciej niż w innych podgrupach pacjentów⁽⁶⁸⁾.

Przedmiotem zainteresowania badaczy był też związek między aktualnym paleniem tytoniu, a odpowiedzią na AChEI⁽⁶⁹⁾. Po 6 miesiącach leczenia nie wykazano różnic skuteczności AChEI w zależności od palenia tytoniu. U palaczy zaobserwowano natomiast wyraźną poprawę w skali oceniającej tempo przetwarzania informacji (wynik chorych niepalących pogorszył się), co autorzy wiążą z większą liczbą receptorów nikotynowych w CNS palaczy.

WYNIKI TESTÓW NEUROPSYCHOLOGICZNYCH/ODPOWIED NA TESTOWĄ Dawkę LEKU

Przy prognozowaniu długoterminowej skuteczności AChEI próbowano również ocenić wartość testów neuropsychologicznych. Metodologia badań, w których korzystano z tych testów była dwójaka. Connelly i wsp.⁽⁷⁰⁾ próbowali oszacować znaczenie prognostyczne kompletowanych przed leczeniem wyników różnych skal diagnostycznych, elementów obrazu klinicznego i danych demograficznych dla uzyskania dobrej odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako istotna poprawa w dwóch z trzech domen: funkcjach poznawczych, zaburzeniach zachowania i ocenie globalnej). Istotną wartość predykcyjną wykazano wyłącznie dla wyniku testu DSST (Digital Symbol

Substitution Test), jednej ze składowych testu Wechslera, oceniającej tempo przetwarzania informacji. Dobry wynik w DSST (≥ 18) przed rozpoczęciem leczenia był predyktorem istotnej klinicznie poprawy pod wpływem AChEI⁽⁷⁰⁾. Dwie inne grupy badaczy korelowały zmianę wyników w testach neuropsychologicznych po pojedynczej dawce takryny (40-50 mg) z odległymi wynikami leczenia^(17,71). Testowa dawka takryny zmieniała na korzyść głównie wyniki testów oceniających uwagę. Sprawność pamięci i funkcji wzrokowo-przestrzennych nie ulegała zmianie⁽¹⁷⁾. Wyniki obu badań sugerują, że poprawa w testach neuropsychologicznych pod wpływem pojedynczej, testowej dawki takryny zwiększała szansę na dobrą krótkoterminową (4 tygodnie)⁽⁷¹⁾ i odległą (1 rok)⁽¹⁷⁾ skuteczność leczenia AD. Takiej korelacji nie wykazano dla danych demograficznych, stężenia takryny i jej metabolitów w osoczu, stopnia zahamowania AChE w erytrocytach, aktywności AChE i stężenia białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF – *cerebrospinal fluid*)⁽¹⁷⁾.

Taktyka odpowiedzi na testową dawkę AChEI jako predyktora była również stosowana w skojarzeniu z nowoczesnymi, wyszukаныmi metodami diagnostycznymi. Di Lazzaro i wsp. oceniali wpływ pojedynczej dawki rywastygminy na czynność układu cholinergicznego *in vivo* przy pomocy przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS – *transcranial magnetic stimulation*)⁽⁷²⁾ i korelowali tę zmianę z wynikami 12-miesięcznego leczenia. Nie zagłębiając się w szczegóły metodologiczne, wykładnikiem stanu układu cholinergicznego była wartość parametru SAI (*short latency afferent inhibition*), który ulegał obniżeniu u większości chorych z AD. Prawidłowa wartość SAI przed leczeniem lub wartość obniżona, która nie ulegała normalizacji pod wpływem rywastygminy pozwalała przewidywać niepomyślny przebieg leczenia. Dobrym prognostykiem była natomiast nieprawidłowa wartość SAI, która gwałtownie rosła po testowej dawce AChEI⁽⁷²⁾.

PRÓBA ORTOSTATYCZNA

Dane z badań na zwierzętach sugerują, że ośrodkowa aktywność cholinergiczna może modulować odruch z baroreceptorów zatoki szyjnej, wpływając w ten sposób na ciśnienie tętnicze i tętno. Zmiany ciśnienia tętniczego mogą więc w jakiejś mierze pośrednio odzwierciedlać stan układu cholinergicznego w CNS, co stało się przesłanką do podjęcia prób oceny związku ciśnienia krwi z odpowiedzią na AChEI. Baroreceptory pobudzano w mechanizmie próby ortostatycznej – pomiaru zmian ciśnienia między pozycją leżącą a spionizowaną. Wyniki przeprowadzonych badań są jednak całkowicie sprzeczne. Schneider i wsp. udowodnili na grupie 40 nieleczonych pacjentów z AD, że istotny spadek ciśnienia tętniczego po zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą zwiększał szansę pacjentów na znalezienie się w podgrupie chorych dobrze odpowiadających na leczenie takryną⁽⁷³⁾. Z kolei Pomara i wsp. uzyskali wynik dokładnie odwrotny – więk-

szy spadek ciśnienia po pionizacji odnotowano u pacjentów, u których później nie obserwowano istotnej poprawy klinicznej pod wpływem leczenia welnakryną⁽⁷⁴⁾. Powyższe rozbieżności mogą wynikać ze stosowania innych AChEI, z różnic metodologicznych (pionizacja do pozycji stojącej⁽⁷³⁾ lub siedzącej⁽⁷⁴⁾). Obserwacje te mogą mieć także charakter przypadkowych znalezisk.

PREDYKTORY W BADANIACH DODATKOWYCH

Badania dodatkowe odgrywają istotną rolę w procesie diagnostyki chorób neurozwyrodnieniowych. Nie dysponujemy metodami na tyle swoistymi, by wynik badania był równoznaczny z postawieniem rozpoznania. Są one jednak na tyle czułe, by wykluczyć różne nie-neurozwyrodnieniowe (często odwracalne) przyczyny postępujących zaburzeń funkcji poznawczych. Różne parametry, oceniane w badaniach neuroobrazowych lub biochemicznych, są też coraz częściej (choć z różnym skutkiem) wykorzystywane jako potencjalne markery AD i innych typów otępień. Rosnąca popularność i zwłaszcza dostępność (także finansowa) tego typu metod diagnostycznych czyni z nich również atrakcyjny cel w aspekcie prognozowania skuteczności leczenia AD. Pomimo braku bezpośredniego związku większości stosowanych metod z działaniem AChEI, można dzięki nim próbować wśród heterogennej populacji chorych na AD wyselekcjonować bardziej homogenne podgrupy, które mogą różnić się reakcją na stosowane leczenie. Jak dotychczas dla takich potrzeb wykorzystane były badania neuroobrazowe (SPECT, MRI), EEG oraz badania biochemiczne (ocena stężenia AChE w erytrocytach i ślinie).

SPECT

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT – *single photon emission computed tomography*) umożliwia jakościową i ilościową ocenę regionalnego przepływu krwi przez mózg (rCBF – *regional cerebral blood flow*). Dla AD najbardziej typowe jest obustronne obniżenie przepływu w okolicach skroniowo-ciemiennych⁽⁷⁵⁾. Charakterystyka profilu zaburzeń przepływu, który może mieć wpływ na wyniki leczenia AD była przedmiotem dość licznych badań, ich wyniki trudno jednak uogólnić. Hanyu i wsp.⁽⁷⁶⁾ na populacji 61 pacjentów z AD wykazali, że znaczne obniżenie rCBF w bocznej i przyśrodkowej części płatów czołowych istotnie statystycznie zmniejszało szansę na dobrą odpowiedź na leczenie donepezilem, definiowaną jako co najmniej czteropunktowa poprawa w MMSE (uzyskało ją 30% pacjentów). Pogorszenie sprawności funkcji poznawczych było proporcjonalne do stopnia obniżenia przepływu w płatach czołowych. Typowe dla AD obniżenie przepływu w okolicach skroniowo-ciemiennych było skorelowane z większym prawdopodobieństwem wysokiej skuteczności

leczenia⁽⁷⁶⁾. Odmienne wyniki uzyskali Mega i wsp.⁽⁷⁷⁾, którzy badali zależność między rCBF, a wpływem donepezilu na nasilenie BPSD u 30 chorych z AD. Skuteczność donepezilu okazała się większa (w poprzednio cytowanym badaniu mniejsza) u pacjentów, u których stwierdzono obustronne obniżenie przepływu w okolicach czołowych: oczodołowych i grzbietowo-bocznych. Nie da się jednak wykluczyć, że efektywność terapii w tej grupie związana była nie ze zmianami rCBF, lecz ze zdecydowanie większym nasileniem BPSD, które – co udowodnili Ci sami badacze – ma istotny wpływ na skuteczność AChEI⁽⁶⁾. Kolejny, niezbyt pasujący do reszty, element układanki stanowią wyniki badania Tanaki i wsp.⁽⁷⁸⁾, którzy zaobserwowali zależność między wysokim (a nie obniżonym, jak w badaniu Hanyu⁽⁷⁶⁾) przepływem w okolicach skroniowo-ciemiennych i korze przedruchowej, a dobrą behawioralną odpowiedzią na donepezil ocenianą przy pomocy skali NPI. Aby ten niespójny obraz dodatkowo zaciemnić, w niedawno opublikowanej pracy Shimizu i wsp.⁽⁷⁹⁾ nie wykazali żadnych istotnych różnic w rCBF między leczonymi donepezilem grupami chorych o stabilnym i niestabilnym przebiegu choroby; chorych klasyfikowano w odpowiedniej grupie na podstawie zmian wyniku MMSE podczas stosowania AChEI.

MRI

Badania korelujące morfometryczne parametry określonych elementów CNS w rezonansie magnetycznym ze skutecznością AChEI są zbyt nieliczne, by mogły stanowić podstawę do uogólnień. Poza tym ocenie poddawano różne struktury. Tanaka i wsp.⁽⁸⁰⁾ wykorzystali MMSE do oceny skuteczności donepezilu u 82 chorych na AD w zależności od zaniku istoty bezimiennej (*substantia innominata*), odzwierciedlającego uszkodzenie neuronów cholinergicznym w jądrze podstawnym Meynerta. Zanik istoty bezimiennej był istotnie bardziej nasilony u chorych dobrze odpowiadających na leczenie. Wykazano również odwrotną korelację między grubością tej struktury, a zmianą wyniku MMSE po 12 miesiącach leczenia⁽⁸⁰⁾. Efekt leczenia był więc proporcjonalny do skali dysfunkcji układu cholinergicznego. Csernansky i wsp.⁽⁸¹⁾ próbowali przy pomocy skali ADAS-Cog ocenić wpływ kształtu i wielkości hipokampa na efektywność donepezilu u 37 chorych z AD. Podobnie jak we wcześniejszym badaniu Riekkinen i wsp. wykorzystującym takrynę⁽⁸²⁾, mniejsza objętość hipokampa związana była z gorszą odpowiedzią na AChEI, co autorzy próbują tłumaczyć większą destrukcją układu cholinergicznego, a co za tym idzie mniejszą ilością substratu dla AChEI. Statystyczna moc uzyskanych wyników była jednak na tyle niewielka, że korelacja zanikła po uwzględnieniu wpływu genotypu ApoE (który był niestety dostępny tylko dla 1/3 pacjentów)⁽⁸²⁾. Czy nosicielstwo ApoE ε4 związane jest z większymi zaburzeniami struktury hipok-

kampa, czy w badanej populacji genotyp ten pogarszał odpowiedź na leczenie – wymaga dalszych wyjaśnień. Potencjalna korelacja między efektywnością rywastygminy, a zanikiem przyśrodkowej części płata skroniowego (MTL – *medial temporal lobe*) była przedmiotem oceny w pracy Vissera i wsp.⁽⁸³⁾ Hipoteza badawcza autorów, że bardziej nasilony zanik MTL, znamionujący większy deficyt cholinergiczny, będzie związany z dobrą odpowiedzią na leczenie – nie potwierdziła się. Zanik MTL nie miał żadnego znaczenia prognostycznego dla długoterminowej skuteczności rywastygminy (podobnie jak genotyp ApoE, również oceniany w tym badaniu); zdaniem autorów, nie jest to więc prawdopodobnie dobry wykładnik ośrodkowej dysfunkcji cholinergicznej⁽⁸³⁾.

EEG

Profil zmian charakterystycznych dla AD w badaniu EEG nazywa się często zwolnieniem elektrycznym. We wczesnych stadiach typowa jest nadmierna aktywność theta (fale wolne), w miarę progresji choroby zmniejsza się też aktywność alfa i beta (fale szybkie)⁽⁸⁴⁾. Zwiększona aktywność fal wolnych jest prawdopodobnie odzwierciedleniem deficytu cholinergicznego; nieprawidłowość ta normalizuje się pod wpływem leczenia AChEI⁽⁸⁵⁾. Ze względu na dużą dostępność i małą inwazyjność badania EEG oraz udowodniony wpływ AChEI na czynność elektryczną mózgu wyjątkowo atrakcyjna byłaby możliwość prognozowania i monitorowania skuteczności leczenia AD przy pomocy tej techniki diagnostycznej. Najczęściej wykorzystywaną techniką badawczą było poszukiwanie związku między zmianami zapisu pod wpływem testowej dawki AChEI, a odległymi wynikami leczenia. Potencjalną przydatność tej metody potęguje dodatkowo zbieżność uzyskiwanych rezultatów. W czterech starszych badaniach z wykorzystaniem testowej dawki takryny (30-50 mg) szczególnie czułym predyktorem istotnej poprawy klinicznej przy stosowaniu AChEI był wzrost wskaźnika alfa/theta (zgodnie z wyżej opisanym „przyspieszającym” wpływem AChEI na zapis EEG) po jednej dawce leku. W większości badań zarejestrowano również obniżenie aktywności theta, w niektórych istotne nasilenie czynności alfa^(17,86,87,88). Potwierdzenie tych rezultatów z wykorzystaniem AChEI nowszej generacji – rywastygminy – uzyskano dzięki badaniom Adlera i wsp.⁽⁸⁹⁾, którzy wykonywali badanie EEG przed leczeniem i po tygodniu leczenia, efekty leczenia oceniano po 6 miesiącach. Istotnym korzystnym czynnikiem prognostycznym okazało się obniżenie aktywności fal theta po tygodniu przyjmowania rywastygminy.

PODSUMOWANIE

We wszystkich wyżej opisanych badaniach udało się wyodrębnić podgrupę pacjentów z AD, stanowiącą zazwyczaj 20-40% uczestników, u której wdrożenie leczenia

AChEI wiązało się z istotną poprawą kliniczną. Jest to niezbyty dowód istotnej heterogenności reakcji na tę grupę leków. Pomimo dość dużego zasobu wiedzy, który udało się zgromadzić dzięki badaniom nad predyktorami efektywności AChEI w AD, odpowiedź na postawione w tytule pytanie jest daleka od jednoznaczności. Podstawowym problemem jest praktyczna przydatność omawianych rezultatów. Jeśli miarą tej przydatności uczynimy wypadkową liczby badań dotyczących danego predyktora, ich wartości metodologicznej i zgodności ich wyników, w większości przypadków uzyskamy obraz daleki od optymizmu. Większości opisywanych czynników poświęcone są pojedyncze prace, wyciąganie wniosków i próby uogólnień na podstawie uzyskanych w nich rezultatów należałoby uznać za pochopne. Liczba badań na temat danego predyktora jest też najczęściej odwrotnie proporcjonalna do zgodności ich wyników, co dodatkowo utrudnia ocenę ich przydatności w codziennej praktyce. Istnieje wiele hipotez dotyczących potencjalnych przyczyn takich rozbieżności. Do najczęściej przytaczanych należą:

- różnice między poszczególnymi preparatami z grupy AChEI – odmienności w szczegółach mechanizmu działania, niejednakowa skuteczność w stosunku do różnych grup objawów,
- rozbieżności metodologiczne – arbitralny wybór kryteriów „istotnej poprawy”, wykorzystywanie różnych skal diagnostycznych (w tym często mało czułego testu MMSE), różne okresy leczenia i terminy wizyt kontrolnych, różnice poprawności metodologicznej (badania otwarte vs randomizowane, kontrolowane placebo; analizy *post-hoc* vs badania prospektywne), oceniane różne typy objawów (funkcje poznawcze, zaburzenia zachowania, ADL, etc.).

Co ciekawe, w większości badań, w których wykorzystywano MMSE jako miernik skuteczności AChEI udało się uzyskać pozytywny rezultat (potwierdzenie przydatności danego czynnika prognostycznego)^(25,76,78,80,86,87,88). Ze względu na niską czułość tego testu należy podejrzewać, że poszukiwaną korelację udaje się potwierdzić dopiero przy względnie dużych zmianach nasilenia kłopotów poznawczych. Nawet gdy uda się już znaleźć predyktor, któremu poświęcono kilka prac, a rezultaty tych prac są spójne i pozytywne, np. EEG, okazuje się, że badania te miały charakter otwarty i przeprowadzono je na niewielkich grupach pacjentów. Z kolei poszukiwanie predyktorów na podstawie wyników wieloośrodkowych badań klinicznych odbywa się drogą analiz *post-hoc*, jako że pierwszoplanowym ich celem jest ocena skuteczności klinicznej testowanych leków^(42,47-51,58). W obu przypadkach badani byli wyłącznie chorzy z AD, co stawia swoistość uzyskanych wyników pod dużym znakiem zapytania. W związku z tym należałoby – również w obu przypadkach – wartość otrzymanych korelacji zweryfikować w badaniach prospektywnych, zaplanowanych zgodnie ze standardami medycyny opartej na dowodach, z wy-

korzystaniem parametrów czułości i swoistości do oceny wartości prognostycznej ocenianych czynników. Kolejnym wykładnikiem praktycznej wartości analizowanego predyktora jest jego dostępność (z punktu widzenia technicznego i ekonomicznego) oraz uzyskanie akceptacji pacjenta, zwykle związane bezpośrednio z inwazyjnością i czasem niezbędnym do uzyskania wyniku (stąd kłopoty z analizami CSF, czy wielogodzinnymi testami psychometrycznymi). Szczęśliwie, najbardziej przekonujące wyniki uzyskuje się, jak na razie, dla prognozowania opartego na najłatwiejszych do oceny elementach obrazu klinicznego, takich jak zaawansowanie czy tempo progresji choroby, towarzyszące objawy neuropsychiatryczne lub naczyniowe czynniki ryzyka. Osobnym nierozstrzygniętym zagadnieniem pozostaje ocena czy wyniki uzyskane dla danego leku można uogólnić na pozostałe preparaty z grupy AChEI. Wreszcie ostateczna weryfikacja przydatności zaprezentowanych w niniejszej pracy rezultatów – odpowiedź na pytanie, czy dostępna wiedza na temat predyktorów skuteczności AChEI ma wystarczającą wartość dowodową, by modyfikować codzienne decyzje terapeutyczne. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję i łagodny profil objawów niepożądanych AChEI II generacji oraz brak bardziej skutecznych alternatywnych metod leczenia AD, odpowiedź na tak postawione pytanie, jak na razie musi być negatywna. Innymi słowy, choć nasza wiedza pozwala nieśmiało prognozować skuteczność leczenia AD u danego pacjenta, na obecnym etapie nie upoważnia nas do rezygnacji z leczenia AChEI u jakiegokolwiek chorego.

PIŚMIENNICTWO:

- Francis P.T., Palmer A.M., Snape M. i wsp.: The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 137-147.
- Birks J.: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD005593.
- Bianchetti A., Ranieri P., Margiotta A. i wsp.: Pharmacological treatment of Alzheimer's Disease. *Aging Clin. Exp. Res.* 2006; 18: 158-162.
- Giacobini E.: Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2000; 14 (S1): S3-10.
- Foster R.H., Plosker G.L.: Donepezil. *Pharmacoeconomic implications of therapy. Pharmacoeconomics* 1999; 16: 99-114.
- Mega M.S., Masterman D.M., O'Connor S.M. i wsp.: The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1388-1393.
- Lancot K.L., Herrmann N., Yau K.K. i wsp.: Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. i wsp.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
- Rubinsztein D.C., Easton D.F.: Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 199-209.
- Hirono N., Hashimoto M., Yasuda M. i wsp.: Accelerated memory decline in Alzheimer's disease with apolipoprotein epsilon4 allele. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 354-358.
- Schmechel D.E., Saunders A.M., Strittmatter W.J. i wsp.: Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993; 90: 9649-9653.
- Farlow M.R., Cyrus P.A., Nadel A. i wsp.: Metrifonate treatment of AD: influence of APOE genotype. *Neurology* 1999; 53: 2010-2016.
- Poirier J., Delisle M.C., Quirion R. i wsp.: Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995; 92: 12260-12264.
- Farlow M.R., Lahiri D.K., Poirier J. i wsp.: Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 669-677.
- MacGowan S.H., Wilcock G.K., Scott M.: Effect of gender and apolipoprotein E genotype on response to anti-cholinesterase therapy in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 13: 625-630.
- Rigaud A.S., Traykov L., Caputo L. i wsp.: The apolipoprotein E epsilon4 allele and the response to tacrine therapy in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2000; 7: 255-258.
- Almkvist O., Jelic V., Amberla K. i wsp.: Responder characteristics to a single oral dose of cholinesterase inhibitor: a double-blind placebo-controlled study with tacrine in Alzheimer patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12: 22-32.
- Sjogren M., Hesse C., Basun H. i wsp.: Tacrine and rate of progression in Alzheimer's disease – relation to ApoE allele genotype. *J. Neural Transm.* 2001; 108: 451-458.
- Wallin A.K., Gustafson L., Sjogren M. i wsp.: Five-year outcome of cholinergic treatment of Alzheimer's disease: early response predicts prolonged time until nursing home placement, but does not alter life expectancy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 18: 197-206.
- Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T. i wsp.: Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
- Wilcock G.K., Lilienfeld S., Gaens E.: Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000; 321: 1445-1449.
- Aerssens J., Raeymaekers P., Lilienfeld S. i wsp.: APOE genotype: no influence on galantamine treatment efficacy nor on rate of decline in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12: 69-77.
- Suh G.H., Jung H.Y., Lee C.U. i wsp.: Korean Galantamine Study Group: Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on the efficacy and tolerability of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 21: 33-39.
- Greenberg S.M., Tennis M.K., Brown L.B. i wsp.: Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 94-99.
- Oddo C., Michel B.F., Lucotte G.: Apolipoprotein E epsilon4 allele predicts a better response to donepezil therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Reports* 2000; 3: 213-216.

26. Winblad B., Engedal K., Soininen H. i wsp.: Donepezil Nordic Study Group: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.
27. Rigaud A.S., Traykov L., Latour F. i wsp.: Presence or absence of at least one epsilon 4 allele and gender are not predictive for the response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 415-420.
28. Courtney C., Farrell D., Gray R. i wsp.: AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
29. Bizzarro A., Marra C., Acciarri A. i wsp.: Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 20: 254-261.
30. Almkvist O., Darreh-Shori T., Stefanova E. i wsp.: Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 253-261.
31. Farlow M., Lane R., Kudaravalli S. i wsp.: Differential qualitative responses to rivastigmine in APOE epsilon 4 carriers and noncarriers. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4: 332-335.
32. Visser P.J., Scheltens P., Pelgrim E. i wsp.: Dutch ENA-NL-01 Study Group: Medial temporal lobe atrophy and APOE genotype do not predict cognitive improvement upon treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19: 126-133.
33. Bullock R., Touchon J., Bergman H. i wsp.: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 317-327.
34. Perry E.K., Perry R.H., Blessed G. i wsp.: Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1978; 4: 273-277.
35. Bartels C.F., Jensen F.S., Lockridge O. i wsp.: DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 50: 1086-1103.
36. Ballard C., Morris C., Kalaria R. i wsp.: The k variant of the butyrylcholinesterase gene is associated with reduced phosphorylation of tau in dementia patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19: 357-360.
37. Holmes C., Ballard C., Lehmann D. i wsp.: Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 640-643.
38. Bertram L., McQueen M., Mullin K. i wsp.: The AlzGene Database. *Alzheimer Research Forum*. Available at: www.alzgene.org. Accessed 2006/08/03.
39. Wilcock G.K., Esiri M.M., Bowen D.M. i wsp.: Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J. Neurol. Sci.* 1982; 57: 407-417.
40. Harold D., Macgregor S., Patterson C.E. i wsp.: A single nucleotide polymorphism in CHAT influences response to acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Pharmacogenet. Genomics* 2006; 16: 75-77.
41. Ho G.J., Hansen L.A., Alford M.F. i wsp.: Age at onset is associated with disease severity in Lewy body variant and Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13: 1825-1828.
42. Bullock R., Bergman H., Touchon J. i wsp.: Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 483-494.
43. Kraemer H.C., Tinklenberg J., Yesavage J.A.: "How far" vs. "how fast" in Alzheimer's disease. The question revisited. *Arch. Neurol.* 1994; 51: 275-279.
44. Kaufer D., Cummings J.L., Christine D.: Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: relationship to dementia severity. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10: 55-63.
45. Farlow M.R., Brashear A., Hui S. i wsp.: The effects of tacrine in patients with mild versus moderate stage Alzheimer's disease. W: Iqbal K., Mortimer J., Winblad B. i wsp.: *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Chichester, England, John Wiley & Sons Inc. 1995: 2884-2892.
46. Qizilbash N., Whitehead A., Higgins J. i wsp.: Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *Dementia Trialists Collaboration. JAMA* 1998; 280: 1777-1782.
47. Doraiswamy P.M., Krishnan K.R., Anand R. i wsp.: Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26: 705-712.
48. Potkin S.G., Anand R., Hartman R. i wsp.: Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26: 713-720.
49. Galasko D., Kershaw P.R., Schneider L. i wsp.: Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 1070-1076.
50. Sano M., Wilcock G.K., van Baelen B. i wsp.: The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18: 942-950.
51. Farlow M.R., Hake A., Messina J. i wsp.: Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 417-422.
52. Farlow M.R., Small G.W., Quarg P. i wsp.: Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 20: 192-197.
53. Stern R.G., Mohs R.C., Davidson M. i wsp.: A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 390-396.
54. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. i wsp.: Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002; 16: 203-212.
55. Grossberg G.T.: The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int. Psychogeriatr.* 2002; 14 (SI): 27-49.
56. Liberini P., Valerio A., Memo M. i wsp.: Lewy-body dementia and responsiveness to cholinesterase inhibitors: a paradigm for heterogeneity of Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol. Sci.* 1996; 17: 155-160.
57. Samuel W., Caligiuri M., Galasko D. i wsp.: Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 794-802.
58. Touchon J., Bergman H., Bullock R. i wsp.: Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 49-59.
59. McKeith I., Del Ser T., Spano P. i wsp.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-

- blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-2036.
60. Kalaria R.N.: The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2000; 21: 321-330.
 61. Fukui T., Taguchi S.: Do vascular lesions and related risk factors influence responsiveness to donepezil chloride in patients with Alzheimer's disease? *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 20: 15-24.
 62. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. i wsp.: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
 63. Kurz A.F., Erkinjuntti T., Small G.W. i wsp.: Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 633-640.
 64. Bullock R., Erkinjuntti T., Lilienfeld S.; GAL-INT-6 Study Group: Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 17: 29-34.
 65. Kumar V., Anand R., Messina J. i wsp.: An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur. J. Neurol.* 2000; 7: 159-169.
 66. Erkinjuntti T., Skoog I., Lane R. i wsp.: Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease and concurrent hypertension. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56: 791-796.
 67. Erkinjuntti T., Skoog I., Lane R. i wsp.: Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 756-760.
 68. Connelly P.J., Prentice N.P., Fowler K.G.: Hypertension, white matter change and response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: 623-628.
 69. Connelly P.J., Prentice N.P.: Current smoking and response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19: 11-14.
 70. Connelly P.J., Prentice N.P., Fowler K.G.: Predicting the outcome of cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 320-324.
 71. Alhainen K., Helkala E.L., Riekkinen P.: Psychometric discrimination of tetrahydroaminoacridine responders in Alzheimer patients. *Dementia* 1993; 4: 54-58.
 72. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F. i wsp.: Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1064-1069.
 73. Schneider L.S., Lyness S.A., Pawluczyk S. i wsp.: Do blood pressure and age predict response to tacrine (THA) in Alzheimer's disease? A preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 309-314.
 74. Pomara N., Deptula D., Singh R.: Pretreatment postural blood pressure drop as a possible predictor of response to the cholinesterase inhibitor velnacrine (HP 029) in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 301-307.
 75. Holman B.L., Johnson K.A., Gerada B. i wsp.: The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J. Nucl. Med.* 1992; 33: 181-185.
 76. Hanyu H., Shimizu T., Tanaka Y. i wsp.: Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 15: 177-182.
 77. Mega M.S., Dinov I.D., Lee L. i wsp.: Orbital and dorso-lateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 12: 209-218.
 78. Tanaka M., Namiki C., Thuy D.H. i wsp.: Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 2004; 225: 135-141.
 79. Shimizu S., Hanyu H., Iwamoto T. i wsp.: SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during Donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. *J. Neuroimaging* 2006; 16: 16-23.
 80. Tanaka Y., Hanyu H., Sakurai H. i wsp.: Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging predicts response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 16: 119-125.
 81. Csemansky J.G., Wang L., Miller J.P. i wsp.: Neuroanatomical predictors of response to donepezil therapy in patients with dementia. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1718-1722.
 82. Riekkinen P. Jr., Soininen H., Helkala E.L. i wsp.: Hippocampal atrophy, acute THA treatment and memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1995; 6: 1297-1300.
 83. Visser P.J., Scheltens P., Pelgrim E. i wsp.; Dutch ENA-NL-01 Study Group: Medial temporal lobe atrophy and APOE genotype do not predict cognitive improvement upon treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19: 126-133.
 84. Rosen I.: Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1997; 8: 110-116.
 85. Brassen S., Adler G.: Short-term effects of acetylcholinesterase inhibitor treatment on EEG and memory performance in Alzheimer patients: an open, controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 304-308.
 86. Alhainen K., Partanen J., Reinikainen K. i wsp.: Discrimination of tetrahydroaminoacridine responders by a single dose pharmaco-EEG in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 1991; 127: 113-116.
 87. Alhainen K., Riekkinen P.J. Sr.: Discrimination of Alzheimer patients responding to cholinesterase inhibitor therapy. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1993; 149: 16-21.
 88. Knott V., Mohr E., Mahoney C. i wsp.: Pharmaco-EEG test dose response predicts cholinesterase inhibitor treatment outcome in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2000; 22: 115-122.
 89. Adler G., Brassen S., Chwalek K. i wsp.: Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 292-294.