

Tomasz Sobów

Received: 12.11.2013

Accepted: 29.11.2013

Published: 31.12.2013

Farmakoterapia dysfunkcji poznawczych w chorobie Alzheimera: obecne strategie i terapie eksperymentalne

Pharmacotherapy of cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: current strategies and experimental therapies

Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Sobów, Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 90-425 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Obecnie dostępne metody farmakologicznego leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*) opierają się na potencjalizacji przekazywania cholinergicznego (inhibitory cholinesteraz) oraz modulowaniu przekazywania glutaminianergicznego (memantyna). Leki te wywierają zauważalny efekt objawowy w zakresie nie tylko funkcji poznawczych, lecz także zachowania i codziennej aktywności. Ich wpływ na naturalny przebieg choroby nie został jak dotąd jednoznacznie potwierdzony i ze względu na mechanizm działania jest uważany za mało prawdopodobny. Wraz z rozwojem badań genetycznych i molekularnych nad patogenezą AD do prób klinicznych wchodzi leki, które mają bezpośrednio oddziaływać na procesy odpowiedzialne za neurodegenerację i prowadzące do neurotoksycznego działania oligomerów i odkładania się w mózgu złogów białkowych. Niestety, przeprowadzone dotąd badania kliniczne zawiodły oczekiwania – nie potwierdziły skuteczności klinicznej i/lub wskazały na problemy z bezpieczeństwem leczenia. Najczęściej wymienianymi przyczynami tych niepowodzeń mają być podawanie leków w zbyt późnym stadium choroby i/lub niewystarczająco selektywne strategie doboru pacjentów, skutkujące włączeniem do badań chorych cierpiących na inne niż AD przyczyny zaburzeń poznawczych. Proponowaną odpowiedzią na niepowodzenia prób klinicznych ma być inkorporowanie biomarkerów procesu chorobowego do nowych badań.

Słowa kluczowe: otępienie, zaburzenia poznawcze, inhibitory cholinesteraz, memantyna, immunoterapia

Summary

Currently available methods of pharmacological treatment of cognitive dysfunction related to Alzheimer's disease (AD) are based on augmentation of cholinergic neurotransmission (by inhibiting activity of cholinesterases) or modulation of glutamatergic transmission (by acting on NMDA receptor). Both classes of drug exhibit clinically significant (though modest) symptomatic improvement not only considering cognition but also behaviour and activities of daily living. Whether or not they modify natural course of the disease, is not clearly confirmed by result of rigorously planned clinical trials and is currently considered unlikely. With the development of genetic and molecular studies on the pathogenesis of AD novel treatment targets emerged recently, importantly these based on amyloid cascade hypothesis and τ protein phosphorylation. Unfortunately, the so far undertaken clinical trials yielded disappointing results, either proving not be effective or showing unfavourable side effects profile. The most commonly

proposed explanations of these failures include starting trials too late during the disease process and/or insufficiently specific strategies of patients' selection resulting in inclusion of subjects suffering from other than AD cognitive dysfunctions. Biomarkers of disease-specific process are currently leading answer to the experienced trials failures as they are starting to be routinely used in novel studies.

Key words: dementia, cognitive dysfunction, cholinesterase inhibitors, memantine, immunotherapy

LEKI OPARTE NA MODYFIKACJI ZABURZEŃ NEUROTRANSMISJI: INHIBITORY CHOLINESTERAZ I MEMANTYNA

Zidentyfikowanie deficytu cholinergicznego jako neurochemicznego podłoża zaburzeń funkcji poznawczych w otępieniu alzheimerowskim⁽¹⁻³⁾ doprowadziło, po odrzuceniu innych możliwych strategii (np. stosowania prekursorów acetylocholino), do przetestowania w warunkach badań klinicznych i następczego wprowadzenia na rynki pięciu **inhibitorów cholinesteraz (ICH)**: niestosowanej już obecnie **takryny**, niedostępnych w Polsce **galantaminy** i **hupercyny A** (zarejestrowanej w Chinach; w USA jako suplement diety) oraz stosowanych w Polsce (zarejestrowanych w większości krajów świata) **donepezilu** i **riwastygminy**⁽⁴⁾. Pierwszy lek z tej grupy, takryna, jest obecnie stosowany bardzo rzadko z powodu hepatotoksyczności (wymóg monitorowania funkcji wątroby), konieczności podawania cztery razy na dobę oraz częstej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Galantamina, pomimo odmiennego mechanizmu działania (jest IChE, ale też allosterycznym modulatorem receptora nikotynowego), nigdy nie zdobyła szerokiej popularności i jest wprawdzie obecna na rynkach, ale jej sprzedaż jest znikoma (z wyjątkiem Francji, postać o przedłużonym uwalnianiu). Hupercyna A została zarejestrowana tylko w Chinach, w innych krajach (w tym USA) jest dostępna wyłącznie jako suplement diety; przyczyny niepowodzenia hupercyny można upatrywać w niskiej jakości opublikowanych badań klinicznych i braku wyraźnych różnic w porównaniu z innymi lekami z tej grupy⁽⁵⁾.

Najczęściej stosowane (i dostępne w Polsce) inhibitory, donepezil i riwastygmina, wypadają podobnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W większości badań krótkoterminowych (6-miesięcznych) obserwowano poprawę w kluczowej skali oceny funkcji poznawczych (70-punktowa skala *Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale*, ADAS-cog) na poziomie 3–5 punktów (w porównaniu z placebo), co warto zestawzić z przeciętnym pogarszaniem się tego wyniku u nieleczonych na poziomie 4–10 punktów rocznie^(6,7). Warto zaznaczyć, że globalny wpływ IChE na funkcje poznawcze u osób z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) bywał kwestionowany, a podkreślano przede wszystkim znaczną heterogeniczność odpowiedzi klinicznej

(„realną” widoczną korzyść odnosi 30–50% chorych), problematyczną metodologię badań klinicznych oraz trudności w przeniesieniu do warunków klinicznych wyników badań prowadzonych w wysoko selekcyjowanych grupach chorych⁽⁸⁾. W badaniach klinicznych poza wpływem na funkcje poznawcze (ocenianym psychometrycznie i w skalach oceny globalnego efektu leczenia) udokumentowano także korzystny efekt w zakresie codziennego funkcjonowania⁽⁹⁾ oraz objawów neuropsychiatrycznych (m.in. pobudzenie i inne zaburzenia zachowania, psychozy, depresja i dysforia, zaburzenia snu) towarzyszących AD^(10,11). Istnieje bardzo niewiele badań porównujących inhibitory bezpośrednio ze sobą w kontrolowanych warunkach; dostępne badania są także, niestety, metodologicznie słabe i często przygotowywane były tak, aby „udowodnić” przewagę jednego z leków (np. szybkie forsowanie dawkowania, co skutkowało większą liczbą objawów niepożądanych dla riwastygminy w porównaniu z donepezilem). Zarówno z randomizowanych, kontrolowanych, jak i otwartych, bezpośrednich (*head-to-head*) porównań IChE trudno wyciągać jednoznaczne wnioski o przewadze któregośkolwiek z leków^(12,13). Praktyczny aspekt mają natomiast prace wskazujące na celowość wypróbowania innego leku z tej grupy w sytuacji, gdy pierwszy wybrany zawiedzie jako nieskuteczny bądź źle tolerowany. Z badań tych wynikają też praktyczne rekomendacje dotyczące możliwości zamiany inhibitora (*switching*)^(14,15) (tabela 1).

W większości krajów, w tym także w Polsce, IChE są zarejestrowane do leczenia otępienia w AD o nasileniu lekkim i umiarkowanym⁽¹⁶⁾. Z wielu badań wynika jednak, że odstawianie IChE z powodu kliniczno-psychometrycznej progresji do otępienia o nasileniu znacznym jest działaniem nierozważnym⁽¹⁶⁾, a najlepsze dowody na efektywność w otępieniu o nasileniu znacznym dotyczą donepezilu, zwłaszcza w wysokiej dawce (postać o przedłużonym działaniu)^(17,18), oraz riwastygminy w postaci systemu transdermalnego, zwłaszcza w wysokiej dawce (13,3 mg/dobę)⁽¹⁹⁾. Za zasadne uważa się również dołączanie do IChE w fazie otępienia umiarkowanego (i w bardziej nasilonych stadiach) preparatu memantyny^(2,20). Takie postępowanie może nie tylko zmniejszyć nasilenie dysfunkcji poznawczych, lecz także wpłynąć korzystnie na zaburzenia zachowania i funkcjonowanie chorych. Istnieją również przesłanki, aby sądzić, że terapia łączona może korzystnie wpływać na naturalny przebieg choroby, redukując tempo narastania deficytów

Powód zamiany	Zalecenia
Nietolerancja/objawy niepożądane	Zamiana potencjalnie uzasadniona; inny inhibitor cholinesteraz powinno się włączać dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów niepożądanych wywołanych poprzednim lekiem z tej grupy i po okresie wystarczającym do całkowitej jego eliminacji z organizmu (około 3 dni dla riwastygminy i galantaminy, około 10 dni dla donepezilu)
Brak efektywności	Zamiana potencjalnie uzasadniona; można dokonać z dnia na dzień, do rozważenia szybsze niż standardowe zwiększanie dawki nowego leku
„Wyczerpywanie się” efektu po długim okresie skuteczności	Zamiana zwykle nieuzasadniona. Można rozważyć zastosowanie riwastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg po wcześniejszym wprowadzeniu tego leku w tej postaci w dawkach niższych

Tabela 1. Zalecenia dotyczące zamiany inhibitorów cholinesteraz w leczeniu AD

w zakresie funkcji poznawczych oraz zmniejszając ryzyko konieczności podejmowania decyzji o instytucjonalizacji chorych^(16,20,21).

Dysfunkcja w zakresie transmisji glutaminianergicznej jest drugim, obok cholinergicznej, proponowanym mechanizmem neurochemicznym istotnym w patogenezie otępienia. Glutaminian, zwłaszcza poprzez działanie na receptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate receptor*), odgrywa istotną rolę w fizjologii uczenia się i tworzenia śladu pamięciowego, zaś nadmierna stymulacja receptorów NMDA może prowadzić, w mechanizmie neurotoksyczności z pobudzenia, do nieodwracalnego uszkodzenia neuronów i śmierci komórkowej. Obecnie uważa się, że podstawowy neurofizjologiczny mechanizm działania memantyny polega na redukowaniu „szumu informacyjnego” i wyodrębnianiu sygnałów informacyjnie ważnych (hipoteza opracowana przez polskiego neurochemika prof. Danysza)^(22,23). Badania kliniczne wskazują, że z terapii memantyną korzyści objawowe odnoszą głównie chorzy z otępieniem umiarkowanym do znacznie nasilonego⁽²⁴⁾, a jej stosowanie w łagodnie nasilonych otępieniach nie przynosi istotnych zmian ani w zakresie funkcji poznawczych, ani towarzyszących objawów neuropsychiatrycznych czy funkcjonowania chorych⁽²⁵⁾. Terapia łączona (memantyna z inhibitorem cholinesteraz) ma dobrze udokumentowaną skuteczność w leczeniu otępienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego i znacznym, a raczej nie przynosi objawowej poprawy w otępieniach o nasileniu lekkim^(20,26,27). Pomimo tak wyraźnego braku przesłanek z badań do podawania memantyny w łagodnie nasilonych otępieniach, lek ten jest pospolicie stosowany w takich przypadkach, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z inhibitorem cholinesteraz⁽²⁰⁾. Taka praktyka prawdopodobnie wynika z przekonania lekarzy o możliwym wpływie stosowania memantyny jako leku modyfikującego naturalny przebieg otępienia w chorobie Alzheimera. Co do rzeczywistej obecności i klinicznej istotności takiego efektu trudno się jednoznacznie wypowiedzieć. Wyniki badań obserwacyjnych w istocie zdają się sugerować, że stosowanie memantyny (nawet w mniej nasilonych stadiach otępienia) może się wiązać z odroczeniem takich niekorzystnych zdarzeń w przebiegu choroby, jak utrata autonomii i związana z nią potrzeba zapewnienia stałej opieki czy umieszczenia w placówce opiekuńczej^(28,29). Wyniki

te należy jednak traktować jako wstępne i, podejmując decyzję o włączeniu memantyny w mniej zaawansowanych postaciach otępienia, nie tylko rozważać starannie za i przeciw, ale także przedyskutować je z chorym (i jego rodziną). Wydaje się, że kluczowe w podejmowaniu decyzji o takim postępowaniu jest uświadomienie sobie, choremu i jego bliskim, że w otępieniu o nasileniu lekkim memantyna raczej nie przyniesie efektu objawowego, a jej wykorzystanie niesie jedynie prawdopodobny i nie w pełni potwierdzony efekt modyfikujący naturalny przebieg choroby^(20,30,31).

WITAMINY I SUPLEMENTY W LECZENIU AD

W ostatnich latach wprowadzono do obrotu całą gamę produktów wydawanych bez recepty, proponowanych jako leczenie wspomagające działanie leków zarejestrowanych w terapii AD. Przynajmniej w kilku przypadkach przeprowadzono odpowiednie badania kliniczne pozwalające na ocenę efektywności takich terapii, zarówno w klinicznym otępieniu, jak i w łagodnych zaburzeniach poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI). Niestety, większość badań nie potwierdziła przewidywanych korzyści, stąd żadna z badanych substancji (czy też ich połączeń) nie uzyskała akceptacji jako lek. Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań z tymi preparatami przedstawiono w tabeli 2.

ŻYWNOŚĆ MEDYCZNA W LECZENIU AD

Żywność medyczna to relatywnie nowa grupa produktów, stosowanych do dietetycznego leczenia wybranych chorób, sprzedawana w obrocie aptecznym i z zaleceniem przyjmowania pod nadzorem lekarza (wydawana, w zależności od krajowych regulacji, na receptę, np. w Wielkiej Brytanii, lub jak w Polsce – bez recepty). W AD najlepiej przebadane są dwa tego typu produkty. AC-1202 (Axona, Ketasyne) jest mieszaną trójglicerydów o łańcuchach średniej długości. Preparat ten ma przynosić korzyści terapeutyczne w AD poprzez zapewnienie alternatywnych wobec glukozy źródeł energii (ketonów). W jednym randomizowanym badaniu klinicznym (*randomized controlled trial*, RCT) wykazano korzystne efekty stosowania tego preparatu, ograniczone jednak

Preparat	Wyniki badań klinicznych	Obecny status w leczeniu, proponowane zalecenia
Witaminy z grupy B/ kwas foliowy	Trzy randomizowane badania kliniczne (RCT) z suplementacją witaminy B ₆ , B ₁₂ i kwasu foliowego jako terapią dodaną do standardowego leczenia, obserwacja 6 i 18 miesięcy, nie obserwowano wpływu na funkcje poznawcze ani na ogólne funkcjonowanie chorych z AD ^(32–34) ; jedno RCT (badanie VITACOG) u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI), obserwowano spowolnienie tempa zaniku mózgu i narastania zaburzeń funkcji poznawczych ^(35,36)	Niezalecane do rutynowego stosowania u chorych z AD w sytuacji nie stwierdzenia niedoborów. Do rozważenia u osób z MCI
Witamina E	Jedno RCT wskazujące na możliwe korzyści w dwuletniej obserwacji ⁽³⁷⁾ , cztery RCT niepotwierdzające skuteczności ^(38–41) ; jedno RCT niepotwierdzające skuteczności w MCI (brak efektu objawowego, nie wpływa na progresję do demencji) ⁽⁴²⁾	Niezalecana do rutynowego stosowania w AD ani w MCI. Możliwy niekorzystny efekt przy połączeniu z witaminą C i kwasem liponowym ⁽³⁹⁾
Koenzym Q	Jedno RCT w porównaniu z zestawem: witamina E, witamina C i kwas liponowy, brak efektu ⁽³⁹⁾	Niezalecany do rutynowego stosowania. Zarejestrowany suplement diety bez wskazań związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych
Kwasy omega-3	Dwa RCT w AD, brak wpływu na wyniki leczenia standardowego (terapia dodana) ^(43–45) ; dwa RCT w MCI wskazujące na możliwy, niewielki wpływ objawowy ^(45,46)	Do rozważenia u osób z MCI. Zarejestrowany suplement diety bez wskazań związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych
<i>Gingko biloba</i>	Pięć RCT w AD, wyniki sprzeczne, w dwóch badaniach brak efektu ^(47,48) , w jednym badaniu porównywalny efekt do donepezylu w dawce 5 mg/dobę ⁽⁴⁹⁾ , w dwóch badaniach przewaga nad placebo w mieszanych grupach chorych (AD, otępienie naczyniowe) ^(50,51) . Brak wpływu na ryzyko rozwoju otępienia u zdrowych osób w wieku podeszłym i osób z MCI ^(52,53)	Niezalecany do rutynowego stosowania. Zarejestrowany suplement diety ze wskazaniem dla osób z zaburzeniami krążenia mózgowego
Kurkumina (w tym preparaty złożone)	Dwa RCT w AD, brak skuteczności ^(54,55) . Brak badań w MCI	Niezalecana do rutynowego stosowania. Zarejestrowany suplement diety (w połączeniu z witaminami B ₆ i B ₁₂) ze wskazaniami w depresji i łagodnych zaburzeniach poznawczych
Kolostryna (PRP)	Korzystne efekty w dwóch RCT na nielicznych grupach chorych z AD ^(56,57)	Niezalecana do rutynowego stosowania. Zarejestrowany suplement diety (w połączeniu z cynkiem) wskazany do „utrzymania prawidłowych funkcji poznawczych”
Homotauryna (Alzhemed)	Jedno RCT – odnotowany efekt w zakresie wpływu na zanik hipokampa i trend w zakresie wpływu na poprawę funkcji poznawczych ⁽⁵⁸⁾ ; jedno RCT – przerwane w trakcie, wyniki nieopublikowane	Niezalecana do rutynowego stosowania. Zarejestrowana (w Kanadzie) jako nutraceutyk

Tabela 2. Witaminy i suplementy diety w leczeniu AD: wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań i zalecenia

Lek/substancja aktywna	Proponowany mechanizm działania	Wyniki dostępnych badań/status kliniczny
Dimebon (latrepirdyna)	Lek neuroprotektoryjny, wpływa na aktywność mitochondrialną; wpływ na wiele receptorów i transporterów w OUN	Korzystny efekt w jednym badaniu, niepotwierdzony w dwóch kolejnych; badania kontynuowane w innych wskazaniach
Cerebrolizyna	Preparat o postulowanym wpływie neuroprotektoryjnym i neurotroficznym	Wyniki badań wskazują na możliwy efekt, także jako terapii dodanej do inhibitorów cholinesteraz; lek zarejestrowany w niektórych krajach (dostępny także w Polsce)
Statyny	Badania epidemiologiczne wskazywały na możliwe działanie; wpływ na neuronalny metabolizm cholesterolu	Wyniki badań klinicznych nie potwierdziły hipotez opartych na danych epidemiologicznych; obecnie nie są badane we wskazaniu AD
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Badania epidemiologiczne wskazywały na możliwe działanie, modulowanie procesów zapalnych w OUN	Niewielkie badania kliniczne nie potwierdziły hipotez opartych na danych epidemiologicznych; wysoki wskaźnik wypadania z badań ze względu na objawy niepożądane
Sole litu, pochodne walproinianów	Hamowanie fosforylacji τ ; mechanizmy neuroprotektoryjne	Negatywne badania kliniczne; w przypadku walproinianów także w zakresie wpływu na zaburzenia zachowania
Resweratrol	Działanie na receptor SIRT-1	Badania w toku; dostępny jako składnik suplementów diety
Acetyl-L-karnityna	Antyoksydant	Dwa negatywne randomizowane, kontrolowane placebo badania
Leuprorelina	Agonista receptorów GnRH	Jedno negatywne badanie vs placebo
Rosiglitazon, pioglitazon	Agoniści jądrowego receptora PPAR- γ ; poprawiają wrażliwość na insulinę, działanie przeciwzapalne	Badania nad rosiglitazonem przerwane ze względu na ryzyko zawału mięśnia sercowego; badania nad pioglitazonem wskazują na możliwy efekt u chorych z AD i cukrzycą
Insulina	Wpływ na zależne od insuliny mechanizmy neurodegeneracyjne	Wstępne wyniki z insuliną podawaną donosowo sugerują możliwe korzyści; planowane dalsze badania (sponsor – Narodowe Instytuty Zdrowia USA)

Tabela 3. Wybrane eksperymentalne strategie terapeutyczne niezwiązane bezpośrednio z teorią amyloidową/badaniami nad białkiem τ : badania kliniczne

do podgrupy chorych nieposiadających polimorfizmu epsilon 4 w apolipoproteinie E⁽⁵⁹⁾. Efekt był wyraźniejszy na początku stosowania, co może oznaczać albo jego krótkotrwałość, albo konieczność podawania z przerwami⁽⁵⁹⁾. Innym produktem tego typu jest **Souvenaid**, preparat wieloskładnikowy zawierający urydyno-5'-monofosforan, cholinę, kwasy omega-3, fosfolipidy, witaminy z grupy B oraz antyoksydanty. Jego działanie było oceniane w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach. Skuteczność w zakresie wpływu na wyniki niektórych testów neuropsychologicznych wykazano w przypadku pacjentów dotąd nieleczonych⁽⁶⁰⁾, zwłaszcza z niewielkimi deficytami w zakresie funkcji poznawczych⁽⁶¹⁾. W innym randomizowanym, kontrolowanym badaniu u leczonych objawowo chorych z AD nie wykazano jednak skuteczności podawania preparatu Souvenaid⁽⁶²⁾. Wyniki tych badań wskazują, że prawdopodobnie grupą docelową preparatu Souvenaid są osoby w bardzo wczesnym stadium AD lub z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Nie jest również jasne, jak na jego efektywność wpływa wcześniejsze lub obecne stosowanie inhibitorów cholinesteraz czy memantyny⁽⁶³⁾.

METODY EKSPERYMENTALNE MAJĄCE NA CELU MODYFIKACJĘ NATURALNEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Dowody na możliwy wpływ leków modyfikujących neurotransmisję czy niespecyficznych terapii (takich jak suplementy czy witaminy) na naturalny przebieg AD są kontrowersyjne i nie wynikają bezpośrednio z poprawnie zaplanowanych, randomizowanych badań klinicznych. Wydaje się, że można oczekiwać przede wszystkim korzyści objawowych. Wraz z postępami wiedzy o patogenezie AD pojawiają się coraz to nowe opcje leczenia, zwykle oparte na wpływie na patologicznie zwinięte białka tworzące nierozpuszczalne złoże w ośrodkowym układzie nerwowym, A β (grupa peptydów powstających w procesie alternatywnego cięcia i składania prekursorowego białka β -APP) oraz τ (grupa białek neuronalnych stabilizujących mikrotubule i powstających jako produkt genu *MAPT*). Zarówno A β , jak i τ mają udokumentowaną rolę w patogenezie AD⁽⁶⁴⁾, choć ich wzajemne zależności i wpływ na inne aspekty patogenezy (takie jak np. procesy zapalne) są złożone i wciąż jeszcze względnie słabo poznane⁽⁶⁵⁾. W ostatnich latach najczęściej prób dotyczyło wpływania na metabolizm A β , z wykorzystaniem trzech podstawowych strategii: zmniejszania produkcji A β , nasilania procesów usuwania A β z mózgu oraz terapii zorientowanych na zmniejszanie tworzenia agregatów (złogów) A β . Wydaje się, że najwydajniejszą z wymienionych strategii powinna być redukcja syntezy A β . Można to teoretycznie uzyskać, wpływając na szlak metaboliczny β -APP: zwiększyć aktywność enzymu przecinającego β -APP w obrębie sekwencji A β (i w ten sposób uniemożliwiającego powstawanie peptydu; tzw. α -sekreazy) lub wpływając na

dwa inne enzymy biorące udział w katabolizmie β -APP (β -sekreazy i γ -sekreazy). Najwięcej badań przeprowadzonych do tej pory dotyczyło inhibitorów γ -sekreazy, a do fazy dużych badań klinicznych dotarły flurbiprofen, semagacestat oraz awagacestat. Niestety, w żadnym przypadku nie udało się potwierdzić korzyści ze stosowania tych cząsteczek w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych^(66–68). Niepowodzenia terapii z wykorzystaniem inhibitorów γ -sekreazy są o tyle nieoczekiwane, że badania pilotowe wskazywały na efektywność w zakresie wpływu na produkcję A β . Naukowcy analizujący wyniki tych negatywnych badań wskazują na trudności w przenikaniu leków przez barierę krew–mózg, efekt odbicia oraz wpływ na metabolizm innych niż β -APP białek jako możliwe wytłumaczenia nieskuteczności w próbach klinicznych.

Spośród prób dotyczących zwiększenia wydajności usuwania złogów A β w mózgu najczęściej badań dotyczy aktywne i pasywne strategii immunizacyjnych. Aktywne immunizacje obejmują podawanie niewielkich ilości różnych wariantów A β (skoniugowanych lub nie z białkami nośnikowymi), a immunizacje pasywne polegają na podawaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko A β . Wiele strategii immunizacyjnych okazało się efektywnych w zakresie skutecznego oczyszczania ośrodkowego układu nerwowego ze złogów A β . Niestety, nie przekłada się to na efektywność objawową, a ponadto istnieją poważne problemy z bezpieczeństwem takiego leczenia, zwłaszcza dotyczy to ryzyka obrzęku naczyniopochodnego, prawdopodobnie związanego z usuwaniem A β zlokalizowanych w ścianach naczyń mózgowych⁽⁶⁹⁾.

INNE EKSPERYMENTALNE STRATEGIE: POZA BEZPOŚREDNIM WPLYWEM NA A β I τ

Jak już wspomniano, AD jest chorobą o złożonej patogenezie. Dominująca w literaturze hipoteza kaskady amyloidowej wcale nie wyklucza znaczenia innych, nieswoistych (?) mechanizmów patogenetycznych, co otwiera pole do badań podstawowych i prób klinicznych z wieloma cząsteczkami o różnych mechanizmach działania. Do grupy tej należą leki działające na różne układy transmitterowe, w tym najdogłębniej eksplorowane układy cholinergiczny i glutaminianergiczny (m.in. agoniści receptora muskarynowego, agoniści nikotynowi, leki wpływające na receptor AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), cząsteczki wywierające działania metaboliczne, modyfikujące odpowiedź zapalną czy też wpływające na neurogenezę i plastyczność neuronalną. Testowane są także już znane cząsteczki, w nadziei na znalezienie dla nich nowego wskazania (np. sole litu i pochodne kwasu walproinowego)⁽⁷⁰⁾. W tabeli 3 zestawiono wybrane cząsteczki/leki eksperymentalne będące obecnie w toku aktywnych badań klinicznych lub doświadczalnych.

PODSUMOWANIE

Rozwój badań nad AD, w tym zwłaszcza poznanie mechanizmów neuroprzekaznikowych odpowiedzialnych za zaburzenia poznawcze, doprowadził do wprowadzenia do leczenia inhibitorów cholinesteraz i memantyny, leków o objawowym działaniu u chorych z AD. Wpływ tych leków na naturalny przebieg choroby uważany jest obecnie za słabo udokumentowany. Badania nad patogenezą neurodegeneracji w AD skierowały zainteresowanie klinicystów projektujących badania kliniczne na cząsteczki wpływające na metabolizm β -APP i τ . Uważa się, że leki opracowane na podstawie badań molekularnych i genetycznych opisujących kaskadę amyloidową i dysfunkcję τ będą miały działanie modyfikujące przebieg procesu chorobowego. Niestety, przeprowadzone dotąd badania kliniczne zawiodły oczekiwania. Najczęściej wskazywanymi przyczynami tych niepowodzeń są podawanie leków w zbyt późnym stadium choroby i/lub niewystarczająco selektywne strategie doboru pacjentów, skutkujące włączaniem do badań chorych cierpiących na inne niż AD przyczyny zaburzeń poznawczych. Odpowiedzią na te niepowodzenia mają być nowe sposoby prowadzenia badań, z wykorzystaniem biochemicznych i neuroobrazowych biomarkerów AD oraz rozpoczynanie badań w fazach przedklinicznych (np. w populacjach bezobjawowych nosicieli mutacji sprawczych lub u osób bez objawów klinicznych, ale z potwierdzonym neuroobrazowo odkładaniem się $A\beta$ w mózgu, co jest obecnie konceptualizowane jako dowód na specyficzny dla AD proces chorobowy).

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

- Craig L.A., Hong N.S., McDonald R.J.: Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35: 1397–1409.
- Francis P.T.: The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr.* 2005; 10 supl. 18: 6–9.
- Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G. i wsp.: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237–1239.
- Farlow M.R., Cummings J.L.: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* 2007; 120: 388–397.
- Li J., Wu H.M., Zhou R.L. i wsp.: Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2): CD005592.
- Bond M., Rogers G., Peters J. i wsp.: The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol. Assess.* 2012; 16: 1–470.
- Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. i wsp.: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Interv. Aging* 2008; 3: 211–225.
- Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P., van der Bussche H.: Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321–327.
- Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N., Kaufer D.I.: Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2007; 24: 155–167.
- Campbell N., Ayub A., Boustani M.A. i wsp.: Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin. Interv. Aging* 2008; 3: 719–728.
- Rodda J., Morgan S., Walker Z.: Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21: 813–824.
- Takeda A., Loveman E., Clegg A. i wsp.: A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 21: 17–28.
- Lockhart I.A., Mitchell S.A., Kelly S.: Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009; 28: 389–403.
- Massoud F., Desmarais J.E., Gauthier S.: Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int. Psychogeriatr.* 2011; 23: 372–378.
- Sadowsky C., Perez J.A., Bouchard R.W. i wsp.: Switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: 51–60.
- Sobów T.: Farmakoterapia zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimer'a. W: Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Otwock 2012.
- Cummings J., Jones R., Wilkinson D. i wsp.: Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21: 843–851.
- Farlow M.R., Salloway S., Tariot P. i wsp.: Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin. Ther.* 2010; 32: 1234–1251.
- Farlow M.R., Grossberg G.T., Sadowsky C.H. i wsp.: A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 745–752.
- Sobów T.: Combination treatments in Alzheimer's disease: risks and benefits. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 693–702.
- Gauthier S., Molinuevo J.L.: Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 326–331.
- Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.J. i wsp.: Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis of mechanism of action. *Neurotox. Res.* 2000; 2: 85–97.
- Flirski M., Sobów T.: Memantyna – strategia glutaminergiczna w leczeniu choroby Alzheimer'a. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2006; 3–4: 177–186.
- Herrmann N., Li A., Lanctôt K.: Memantine in dementia: review of the current evidence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 787–800.
- Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P., McShane R.: Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 991–998.
- Muayqil T., Camicioli R.: Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* 2012; 2: 546–572.
- Farrimond L.E., Roberts E., McShane R.: Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012; 2: e000917.
- Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H.: Long-term course and effectiveness of combination therapy

- in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 209–221.
29. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S. i wsp.: Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 600–607.
 30. Rountree S.D., Atri A., Lopez O.L., Doody R.S.: Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 338–345.
 31. Riordan K.C., Hoffman Snyder C.R., Wellik K.E. i wsp.: Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topic. *Neurologist* 2011; 17: 121–123.
 32. Sun Y., Lu C.J., Chien K.L. i wsp.: Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B₆ and B₁₂ and folic acid as adjunctive treatment with cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin. Ther.* 2007; 29: 2204–2214.
 33. Aisen P.S., Schneider L.S., Sano M. i wsp.: Alzheimer Disease Cooperative Study: High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1774–1783.
 34. Kwok T., Lee J., Law C.B. i wsp.: A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin. Nutr.* 2011; 30: 297–302.
 35. Smith A.D., Smith S.M., de Jager C.A. i wsp.: Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.
 36. de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R. i wsp.: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; 27: 592–600.
 37. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. i wsp.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1216–1222.
 38. Sobow T., Kloszewska I.: Donepezil plus vitamin E as a treatment in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003; 17: 244.
 39. Lloret A., Badía M.C., Mora N.J. i wsp.: Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 17: 143–149.
 40. Arlt S., Müller-Thomsen T., Beisiegel U., Kontush A.: Effect of one-year vitamin C- and E-supplementation on cerebrospinal fluid oxidation parameters and clinical course in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 2012; 37: 2706–2714.
 41. Galasko D.R., Peskind E., Clark C.M. i wsp.: Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 836–841.
 42. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. i wsp.: Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2379–2388.
 43. Freund-Levi Y., Eriksdotter-Jönhagen M., Cederholm T. i wsp.: Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1402–1408.
 44. Quinn J.F., Raman R., Thomas R.G. i wsp.: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903–1911.
 45. Chiu C.C., Su K.P., Cheng T.C. i wsp.: The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 1538–1544.
 46. Lee L.K., Shahar S., Chin A.V., Yusoff N.A.: Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013; 225: 605–612.
 47. Schneider L.S., DeKosky S.T., Farlow M.R. i wsp.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr. Alzheimer Res.* 2005; 2: 541–551.
 48. McCarney R., Fisher P., Iliffe S. i wsp.: Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2008; 23: 1222–1230.
 49. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S.: Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 981–985.
 50. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. i wsp.: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327–1332.
 51. Ihl R., Tribanek M., Bachinskaya N.; GOTADAY Study Group: Efficacy and tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 41–46.
 52. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. i wsp.: Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators: *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2253–2262.
 53. Vellas B., Coley N., Ousset P.J. i wsp.: Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 851–859.
 54. Baum L., Lam C.W., Cheung S.K. i wsp.: Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28: 110–113.
 55. Ringman J.M., Frautschy S.A., Teng E. i wsp.: Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res. Ther.* 2012; 4: 43.
 56. Bilikiewicz A., Gaus W.: Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2004; 6: 17–26.
 57. Leszek J., Inglot A.D., Janusz M. i wsp.: Colostrinin: a proline-rich polypeptide (PRP) complex isolated from ovine colostrum for treatment of Alzheimer's disease. A double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1999; 47: 377–385.
 58. Aisen P.S., Gauthier S., Ferris S.H. i wsp.: Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 102–111.
 59. Henderson S.T., Vogel J.L., Barr L.J. i wsp.: Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr. Metab. (Lond.)* 2009; 6: 31.
 60. Scheltens P., Twisk J.W., Blesa R. i wsp.: Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 31: 225–236.
 61. Kamphuis P.J., Verhey F.R., Olde Rikkert M.G. i wsp.: Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J. Nutr. Health Aging* 2011; 15: 720–724.
 62. Shah R.C., Kamphuis P.J., Leurgans S. i wsp.: The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2013; 5: 59.
 63. Cummings J.L.: Food for thought: Souvenaid in mild Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 31: 237–238.
 64. Chopra K., Misra S., Kuhad A.: Neurobiological aspects of Alzheimer's disease. *Expert Opin. Ther. Targets* 2011; 15: 535–555.

65. Swerdlow R.H.: Alzheimer's disease pathologic cascades: who comes first, what drives what. *Neurotox. Res.* 2012; 22: 182–194.
66. Green R.C., Schneider L.S., Amato D.A. i wsp.; Tarenflurbil Phase 3 Study Group: Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 2557–2564.
67. Siemers E.R., Quinn J.F., Kaye J. i wsp.: Effects of a γ -secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 602–604.
68. Coric V., van Dyck C.H., Salloway S. i wsp.: Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1430–1440.
69. Delrieu J., Ousset P.J., Caillaud C., Vellas B.: 'Clinical trials in Alzheimer's disease': immunotherapy approaches. *J. Neurochem.* 2012; 120 suppl. 1: 186–193.
70. Aisen P.S., Cummings J., Schneider L.S.: Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2: a006395.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.