


Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec

Leczenie choroby Alzheimerera

Treatment of Alzheimer's disease

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Klinika Neurologii, Szpital Uniwersytecki, ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków, tel.: +48 12 424 86 35, e-mail: aleksandra.klimkowicz@mp.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0022>

ORCID iD

Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec <https://orcid.org/0000-0001-7480-5723>

Streszczenie

Choroba Alzheimerera jest najczęstszą, nieodwracalną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego prowadzącą do otępienia. Pomimo prowadzenia bardzo intensywnych i wielokierunkowych badań nad opracowaniem skutecznej terapii nadal dysponujemy przede wszystkim leczeniem objawowym. Działanie leków procognitywnych (inhibitorów acetylocholinoesterazy i memantyny) ogranicza się do niewielkiej poprawy zdolności poznawczych, jednak nie zatrzymują one choroby ani nie spowalniają jej rozwoju. Eksperymenty laboratoryjne oraz badania kliniczne prowadzone nad skutecznością przeciwciał monoklonalnych przeciwko różnym formom beta-amyloidu, którego depozyty w dużej ilości znajdują się w mózgu osób z chorobą Alzheimerera, doprowadziły w ostatnich latach do zarejestrowania przez amerykańską Agencję Żywności i Leków dwóch leków (aducanumab i lecanemab) potencjalnie modyfikujących przebieg choroby u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub w początkowym stadium otępienia alzheimerowskiego. W badaniach klinicznych skuteczność obu przeciwciał okazała się jednak daleka od oczekiwań, jakie z nimi wiązano na etapie projektowania badań. W najbliższych miesiącach oczekiwana jest ocena lecanemabu przez Europejską Agencję Leków. Otępienie w chorobie Alzheimerera poza pogarszaniem się sprawności poznawczej wiąże się również z obecnością zaburzeń zachowania i nastroju. W ich terapii zastosowanie ma wiele leków, pierwotnie zarejestrowanych w innych wskazaniach, których skuteczność w otępieniu jest różna. W artykule omówiono aktualne możliwości farmakoterapii zaburzeń poznawczych i zaburzeń zachowania u osób z otępieniem w chorobie Alzheimerera.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimerera, leczenie, leczenie procognitywne, zaburzenia behawioralne

Abstract

Alzheimer's disease is the most common, irreversible, progressive neurodegenerative disease of the central nervous system leading to dementia. Despite very intensive and multidirectional research efforts toward finding an effective form of therapy, the current approach remains primarily focused on symptomatic treatment. The effectiveness of procognitive drugs (acetylcholinesterase inhibitors and memantine) is limited to a minor contribution to improving cognitive abilities, but the drugs do not stop or slow the progression of the disease. Laboratory experiments and clinical trials conducted on the efficacy of monoclonal antibodies against various forms of beta-amyloid, the deposits of which are found in large amounts in the brains of people with Alzheimer's disease, have led in recent years to the registration by the US Food and Drug Administration of two drugs (aducanumab and lecanemab) that potentially modify the course of the disease in patients with mild cognitive impairment or in the early stages of Alzheimer's dementia. The efficacy of both antibodies in clinical trials, however, fell far short of the expectations that were anticipated at the trial design stage. Evaluation of lecanemab by the European Medicines Agency is expected in the coming months. Dementia in Alzheimer's disease, in addition to cognitive decline, is also associated with the presence of behavioural and mood disorders. Their treatment involves a number of drugs, originally approved for other indications, whose efficacy in dementia varies. This article discusses current pharmacotherapy options for treating cognitive and behavioural disorders in patients with dementia in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, treatment, procognitive drugs, behavioural and psychological symptoms of dementia

Leczenie choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*) ma obecnie charakter jedynie objawowy. Jego celem jest łagodzenie i spowalnianie tempa narastania zaburzeń poznawczych, zapobieganie zaburzeniom zachowania lub ich łagodzenie i wydłużanie czasu względnej samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności, co w konsekwencji wpływa na jakość życia pacjenta, ale również jego opiekuna. Leczenie powinno rozpoczynać się na jak najwcześniejszym etapie otępienia i być prowadzone w sposób ciągły do momentu podjęcia przez lekarza świadomej decyzji o jego zaprzestaniu (po wysłuchaniu i uwzględnieniu opinii oraz oczekiwań rodziny chorego).

Przed rozpoczęciem leczenia należy identyfikować czynniki ryzyka nieregularnej farmakoterapii, którymi mogą być wysoki poziom skomplikowania zaleceń dotyczących przyjmowania leków, ich potencjalne działania niepożądane, niesatysfakcjonujący pacjenta i/lub opiekuna efekt leczenia oraz niedostatek wsparcia przy stosowaniu leków ze strony opiekunów.

W leczeniu AD stosuje się inhibitory esterazy acetylocholinowej (*acetylcholinesterase inhibitors, AChEI*) i memantynę. W Polsce zarejestrowane są one do leczenia otępienia o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, co w MMSE (Mini-Mental State Examination) odpowiada wynikowi 10–24 pkt. Nie znaczy to, że po osiągnięciu zaawansowanego stadium choroby należy je zawsze i od razu odstawić. Przepisując AChEI pacjentowi na tym etapie choroby, należy jednak pamiętać, że w stadium zaawansowanym leki te nie są objęte refundacją.

Memantyna jest zarejestrowana w Polsce do leczenia otępienia w umiarkowanym i zaawansowanym stadium (0–18 pkt w MMSE) i stosowana w skojarzeniu z AChEI lub po ich odstawieniu. Memantyna rzadziej może stać się lekiem pierwszego wyboru, np. w sytuacji, gdy rozpoczynamy leczenie u pacjenta, u którego rozpoznano już zaawansowane stadium otępienia. W przypadku złej tolerancji AChEI lub szybkiej progresji objawów memantynę można jednak włączyć już na początkowym etapie otępienia. Rodzaje preparatów i sposób dawkowania leków prokognitywnych w AD przedstawiono w tab. 1.

Rozpoczynając leczenie lekami prokognitywnymi, należy urealnić związane z nimi oczekiwania pacjenta i/lub opiekuna. Oczekiwany efekt terapii to poprawa funkcjonowania poznawczego (wyrażona zwykle 1–3 pkt w MMSE lub wyższym wynikiem w Teście rysowania zegara – Clock Drawing Test, CDT) i/lub zauważalna przez opiekuna poprawa funkcjonowania w warunkach domowych. Poprawa powinna być oceniana zwykle po 6–9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Kolejnym oczekiwanym efektem terapii jest spowolnienie klinicznego narastania deterioracji poznawczej. Ocena skuteczności terapii powinna być przeprowadzona co najmniej dwukrotnie w odstępach półrocznych z wykorzystaniem danych z wywiadu i wyników testów papier-ołówek. Zalecane jest stosowanie 10-punktowej wersji testu rysowania zegara według Sunderlanda (Barczak

i Klimkowicz-Mrowiec, 2021). Brak poprawy powinien skutkować zamianą stosowanego AChEI na inny, gdyż ich właściwości farmakokinetyczne nie są takie same.

Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego z 2021 roku dotyczące wskazań do odstawiania terapii są lakoniczne. Mówią one, że nie zaleca się przerywania leczenia AChEI w zaawansowanych stadiach otępienia oraz że decyzja o zakończeniu leczenia farmakologicznego powinna być podejmowana indywidualnie, po kompleksowej ocenie stanu psychicznego, neurologicznego i somatycznego pacjenta, a nie na podstawie arbitralnie przyjętych wyników testów psychometrycznych (Barcikowska i Gabryelewicz, 2021).

Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – agencji Ministerstwa Zdrowia Wielkiej Brytanii odpowiedzialnej za opiniowanie procedur medycznych i rekomendowanie ich finansowania przez publicznego płatnika (National Health Service, NHS) – dotyczące farmakoterapii otępienia zalecają odstawić AChEI, jeśli:

1. Leczenie nie przynosi korzyści poznawczych, behawioralnych, funkcjonalnych lub ogólnych. Leki prokognitywne nie powinny być odstawiane u osób z AD wyłącznie z powodu nasilenia choroby. Jeżeli nadal stwierdza się ogólną korzyść i pod warunkiem, że u pacjenta nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, leczenie powinno być kontynuowane do czasu, gdy korzyści przestaną być widoczne, np. w przypadku skrajnego osłabienia lub otępienia o bardzo znacznym nasileniu (np. w okresie, gdy występują trudności z połykaniem).
2. Pacjent nie toleruje działań niepożądanych takiego leczenia.
3. Choroby współistniejące sprawiają, że leczenie jest ryzykowne lub daremne (np. choroba terminalna).
4. Występują problemy z przestrzeganiem zaleceń przez pacjenta, których nie można rozwiązać w zadowalający sposób (National Institute for Health and Care Excellence, 2018).

W praktyce klinicznej o korzyściach z leczenia osoby w zaawansowanym etapie choroby można przekonać się, podejmując próbę odstawienia AChEI, co może np. nasilić niepokój ruchowy lub dezorientację u pacjenta chodzącego, pogłębić zaburzenia połykania, wywołać lub nasilić zaburzenia zachowania, niepokój ruchowy, wokalizację u osoby leżącej.

Zalecenia NICE zwracają uwagę, żeby przy ocenie stopnia zaawansowania AD i potrzeby leczenia lekarz nie polegał wyłącznie na wynikach badań przesiewowych w okolicznościach, w których wynik oceny budziłby wątpliwości, np. z powodów obecności deficytów sensorycznych lub zaburzeń językowych czy emocjonalnych.

Z tego względu ilościowy wynik MMSE należy traktować jako punkt wyjścia oceny wskazań do terapii i określenia ciężkości otępienia. Nierzadko pacjent z afazją, który uzyskał w MMSE wynik <10 pkt, co klasyfikuje go do zaawansowanego etapu otępienia, w sytuacji stałej, codziennej rutyny z niewielką pomocą funkcjonuje stosunkowo dobrze. Dlatego jeżeli zastosowanie przesiewowej skali poznawczej

Substancja czynna	Łączenie z białkami	Metabolizm	Eliminacja	Forma leku	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Sposób podawania	Najczęstsze objawy uboczne	Uwagi
Donepezil	96%	Wątrobowy z udziałem cytochromu P450	W 53% z moczem (w 17% w postaci niezmiennionej), w 14,5% z kałem	Tabletki Tabletki ODT	5 mg/dobę 5 mg/dobę	10 mg/dobę 10 mg/dobę	Raz dziennie po dużym posiłku	Nieprzyjemne sny, bradykardia, ból głowy, nudności, wymioty, biegunka	W pierwszym miesiącu stosowania 1 × 5 mg, od drugiego miesiąca 1 × 10 mg
Riwastygmina	40%	Reakcja hydrolizy przy udziale cholinesterazy. Niewielki udział cytochromu P450	W >90% w postaci metabolitów z moczem	Kapsułki Tabletki ODT System transdermalny	1,5 mg 2 razy dziennie 1,5 mg 2 razy dziennie 4,6 mg/dobę	6 mg 2 razy dziennie 6 mg 2 razy dziennie 13,3 mg/dobę	2 razy dziennie po dużym posiłku Przyklejać na suchą, czystą, nieowłosioną, nieuszkodzoną skórę ramion, górnych partii pleców i klatki piersiowej raz na dobę	Nudności, wymioty, biegunka Reakcja uczuleniowa na skórze	Mniejsza możliwość interakcji. Doustnie – przez 1. miesiąc – 2 × 1,5 mg, 2. miesiąc – 2 × 3 mg, 3. miesiąc – 2 × 4,5 mg, od 4. miesiąca 2 × 6 mg przy dobrej tolerancji. System transdermalny – przez 1. miesiąc – 4,6 mg, potem 9,5 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, a okres leczenia dawką 9,5 mg trwa co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zwiększenie dawki do 13,3 mg/dobę u pacjentów ze znaczącym pogorszeniem funkcji poznawczych (np. gorszym wynikiem MMSE) i/lub pogorszeniem stanu funkcjonalnego podczas leczenia dawką 9,5 mg/dobę
Memantyna	45%	Wątrobowy (bez udziału cytochromu P450)	W 99% wydalana z moczem (w 48% w formie niezmiennionej)	Tabletki Tabletki ODT Roztwór doustny	5 mg/dobę 5 mg/dobę 5 mg/dobę	20 mg/dobę 20 mg/dobę 20 mg/dobę	Raz dziennie lub 2 razy dziennie połowa maksymalnej dawki dobowej	Ból głowy, senność	W 1. tygodniu – 5 mg, w 2. tygodniu – 10 mg, w 3. tygodniu – 15 mg, od 4. tygodnia – 20 mg 1 × 1 lub 2 × 10 mg/dobę

Tab. 1. Leki prokognitywne stosowane w AD

do oceny otępienia nasuwa wątpliwości, czy faktycznie w danym przypadku wynik badania będzie odzwierciedlał głębokość zaburzeń, powinno się określić potrzebę rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia przy użyciu innej, odpowiedniej metody oceny.

Cały czas trwają intensywne badania nad nowymi lekami w AD. Obecnie zarejestrowane przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w tym wskazaniu są dwa nowe leki prokognitywne – przeciwciała monoklonalne, podawane za pomocą infuzji dożylniej (aducanumab – rejestracja warunkowa i lekanemab), dla których głównym celem jest amyloid beta (Aβ) i których mechanizm działania polega na jego usuwaniu z mózgu. W chwili przygotowywania niniejszego tekstu leki te nie miały rejestracji europejskiej i poza badaniami klinicznymi nie były w Polsce dostępne.

W badaniach klinicznych, na podstawie których został zarejestrowany, aducanumab zmniejszał stężenie Aβ w mózgu, jednak nie towarzyszyła temu istotna poprawa funkcji poznawczych ani opóźnienie postępu AD. Ponadto poważne

działania niepożądane, takie jak obrzęk mózgu lub niewielkie krwawienia śródmózgowe, wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów (Budd Haerberlein *et al.*, 2022).

Również lekanemab nie daje możliwości odwrócenia ani wyleczenia AD. Lek ten wykazuje wysoką selektywność wobec rozpuszczalnych, zagregowanych, najbardziej toksycznych form Aβ w porównaniu z amyloidem monomerycznym, z umiarkowaną selektywnością wobec amyloidu fibrylarnego. W badaniu klinicznym III fazy stanowiącym podstawę rejestracji leku obserwowano pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi w przebiegu AD i otępieniem w stopniu lekkim. Lekanemab zmniejszył obciążenie mózgu Aβ we wczesnej AD oraz spowodował umiarkowanie mniejszy spadek w pomiarach funkcji poznawczych i funkcjonowania codziennego w porównaniu z placebo po 18 miesiącach, ale był związany ze zdarzeniami niepożądanymi (reakcje związane z infuzją u 26,4% uczestników, nieprawidłowości w obrazowaniu: obrzęk i wysięk u 12,6% badanych, mikro-, makrokrwotoki lub złogi hemosyderyny u 17,3% leczonych) (van Dyck *et al.*, 2023).

Wydaje się, że sama redukcja A β może niewiele zmieniać, ponieważ nie wykazano korelacji między stężeniem amyloidu w mózgu a sprawnością funkcji poznawczych, co wskazuje, że sam A β jest patologicznym objawem AD, a nie przyczyną procesu upośledzenia funkcji poznawczych w AD.

Obecnie trwają prace nad kolejnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko A β . Jednak większe nadzieje co do skuteczności terapii budzą badania nad blokowaniem agregacji białka tau. Zaburzenie fizjologicznej funkcji białka tau powoduje utratę synaps i neuronów, która koreluje z objawami klinicznymi AD. Strategia terapii skierowana na zapobieganie agregacji białek tau przez hamowanie tworzenia polimerów oraz zwyrodnienia neurofibrilarnego z rozpuszczalnych form białka tau ma opóźnić jego rozprzestrzenienie się i proces neurodegeneracji.

Poza zaburzeniami poznawczymi również zaburzenia zachowania (*behavioural and psychological symptoms of dementia*, BPSD), których częstość i nasilenie zwiększają się wraz z zaawansowaniem procesu otępiennego, wymagają właściwego leczenia. Zaburzenia te nie zawsze są spontanicznie zgłaszane przez pacjentów i ich opiekunów, dlatego lekarz bezwzględnie powinien aktywnie dążyć do ich identyfikacji. Pytanie ogólne o występowanie zaburzeń zachowania często prowadzi do uzyskania informacji o zaburzeniach poznawczych. Dlatego nie powinno się zadawać pytań ogólnych, ale szczegółowe, konkretnie dotyczące zaburzeń snu, jedzenia, ewentualnej obecności złudzeń i omamów, zaburzeń ruchowych, irytacji czy agresji. W razie stwierdzenia BPSD należy w pierwszej kolejności rozważyć interwencje niefarmakologiczne. Zaburzenia zachowania często mają podłoże środowiskowe, a czynnikiem wywołującym lub nasilającym objawy jest zachowanie opiekuna. Dlatego najpierw należy spróbować zidentyfikować przyczynę zaburzeń, aby możliwa była modyfikacja czynników sprzyjających ich pojawianiu się. Ważne jest edukowanie członków rodziny i opiekunów, jak postępować z pacjentem, żeby uniknąć lub wyciszyć wiele zaburzeń zachowania u pacjenta z otępieniem (znacznie bardziej sprawdza się odwracanie uwagi chorego od tematu wywołującego niepokój niż próba logicznego tłumaczenia swoich racji; niepokój lęk, agresję można zmniejszyć np. przez przeniesienie kąpielii z godzin wieczornych na poranne, spacer, jazdę samochodem lub zajęcie podopiecznego np. cięciem kolorowych gazet, nawijaniem nici na kłębek czy sortowaniem kolorowych ziaren fasoli).

Zaburzenia zachowania, które występują nagle lub znacznie się nasilają, powinny skłonić do poszukiwania cech infekcji (często jedynym objawem zakażenia dróg moczowych u pacjenta z otępieniem są zaburzenia zachowania) lub innych przyczyn ogólnomedycznych (np. zaparcie, ból, utraty przedmiotu, np. protezy zębowej itp.).

Jeżeli te działania nie przynoszą wystarczającego efektu lub zaburzenia zachowania mają znaczne nasilenie, należy wdrożyć farmakoterapię. Interwencja farmakologiczna w takiej sytuacji obejmuje w pierwszej kolejności włączenie leków prokognitywnych (AChEI i/lub memantyny)

lub – jeśli są już stosowane – zweryfikowanie, czy są one przyjmowane zgodnie z zaleceniami. Donoszono m.in. o korzystnym wpływie donepezylu na apatię (Waldemar *et al.*, 2011) oraz riwastygminy na zaburzenia neuropsychiatryczne, takie jak objawy wytwórcze i depresyjne u pacjenta, i w konsekwencji redukcję stresu u opiekuna (Oh *et al.*, 2015). Jeżeli efekt wciąż nie będzie zadowalający lub zaburzenia zachowania wymagają pilnej interwencji, trzeba rozważyć inne opcje terapeutyczne.

Większość leków stosowanych w leczeniu zaburzeń zachowania w AD należy do jednej z pięciu kategorii: leki prokognitywne, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne i benzodiazepiny.

Leki przeciwpsychotyczne zostały pierwotnie opracowane w celu leczenia schizofrenii i innych chorób z objawami psychotycznymi. Jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia zaburzeń zachowania w przebiegu AD jest brekspiprazol. Według wskazań dawka docelowa w leczeniu pobudzenia w AD to 2–3 mg na dobę. W USA został on zarejestrowany w tym wskazaniu przez FDA w maju 2023 roku, jednak w Polsce jedynym wskazaniem rejestracyjnym jest leczenie schizofrenii u dorosłych. Jego skuteczność w leczeniu pobudzenia związanego z otępieniem spowodowanym AD określono w dwóch 12-tygodniowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki, w których brali udział pacjenci z AD (MMSE: 5–22 pkt) w wieku 51–90 lat (FDA).

Do często stosowanych u osób starszych leków przeciwpsychotycznych należą risperidon, kwetiapina, klozapina, olanzapina i haloperidol. W 2016 roku pimawanseryna, neuroleptyk nowej generacji, została zatwierdzona przez FDA do stosowania w psychozach związanych z chorobą Parkinsona. Badania prowadzone z zastosowaniem pimawanseryny w leczeniu objawów psychotycznych w przebiegu AD przyniosły pozytywne rezultaty (Kurhan i Akın, 2023). Lek nie jest zarejestrowany w Polsce.

Większość leków przeciwpsychotycznych działa uspokajająco i w ten sposób łagodzi pobudzenie lub agresję. Leki te mogą również zmniejszać objawy psychozy, takie jak urojenia, omamy lub przekonania paranoiczne, ale rzadko prowadzą do całkowitego ustąpienia zaburzeń u osób z otępieniem.

Włączając neuroleptyki, należy pamiętać o ryzyku związanym z ich stosowaniem, które zależy od dawki i obejmuje: niekorzystny wpływ na sprawność poznawczą, zwiększone ryzyko upadków, zwiększone ryzyko udaru mózgu i zgonu (szacowane jako ryzyko bezwzględne wynoszące 1–4%) i wystąpienie objawów pozapiramidowych. Dlatego powinny być one stosowane w najniższej skutecznej dawce i jak najkrócej. W celu zminimalizowania ryzyka objawów pozapiramidowych preferowane są neuroleptyki atypowe, głównie kwetiapina czy klozapol (ten drugi z zachowaniem szczególnej ostrożności i monitorowaniem parametrów układu białokrwinkowego, szczególnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy od włączenia terapii). Po 4–6 tygodniach

terapii należy zweryfikować konieczność dalszego stosowania neuroleptyków.

Grupa leków normotymicznych obejmuje leki stosowane w terapii padaczki. Powszechnie stosowane są kwas walproinowy, karbamazepina i pregabalina. Powodują one uspokojenie i mogą okazać się skuteczne w leczeniu pobudzenia i napadów agresji. Do ich częstych działań niepożądanych należą dezorientacja, senność, zawroty głowy, zaburzenia chodu i równowagi, drżenie, spowolnienie, objawy żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty i/lub biegunka. Kwas walproinowy ma długą historię stosowania w leczeniu BPSD. W pięciu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 430 osób leczonych kwasem walproinowym w średniej dawce 380–1000 mg/dobę, podsumowanych w przeglądzie Cochrane, wykazano, że nie jest on skuteczny w leczeniu zaburzeń zachowania w otępieniu, co więcej, leczenie często powoduje działania niepożądane: nadmierną sedację, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), zakażenia dróg moczowych, hiponatremię i spadek masy ciała. Wyniki metaanalizy Baillon i wsp. (2018) wskazują, że preparaty walproinianu nie mogą być zalecane w leczeniu pobudzenia u osób z otępieniem. Również skuteczność karbamazepiny w leczeniu pobudzenia w otępieniu nie została dowiedziona (Banerjee *et al.*, 2023; Seibert *et al.*, 2021).

Leki przeciwdepresyjne, z których wiele ma działanie przeciwłękowe, mogą działać uspokajająco i zmniejszać drażliwość. U osób z otępieniem często stosowane są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI): citalopram, escitalopram i sertralina (rzadziej wybierana jest paroksetyna ze względu na silniejsze działanie antycholinergiczne niż inne SSRI), jak również selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: wenlafaksyna i duloksetyna. Mirtazapina (antagonista receptora noradrenergicznego i serotonergicznego) może mieć korzystne działanie u pacjentów, u których występują zaburzenia łaknienia (zwiększa apetyt) i snu (ma działanie nasenne). Trazodon (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i antagonist receptorów serotoninowych 5-HT₂), który ma słabe działanie przeciwdepresyjne, działa uspokajająco i nasennie. Efekt kliniczny leków przeciwdepresyjnych pojawia się zwykle po kilku tygodniach.

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na depresję w AD jest niewielki. Metaanaliza obejmująca łącznie 25 badań, w których badano 14 preparatów, wykazała, że w porównaniu z placebo jedynie mirtazapina i sertralina miały nieco lepszą skuteczność w leczeniu objawów depresji (He *et al.*, 2021).

Leki przeciwdepresyjne są zwykle dobrze tolerowane przez osoby z otępieniem. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą nudności i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza na początku terapii. Nadmierna sedacja wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem upadków. Czasami leki te mogą nasilać pobudzenie lub bezsenność. Citalopram (w dawkach wyższych niż 20 mg/dobę) może

zwiększać ryzyko nagłego zatrzymania krążenia z powodu arytmii i niekorzystnie wpływać na sprawność poznawczą (Porsteinsson *et al.*, 2014).

Benzodiazepiny są stosowane w celu uspokojenia chorego oraz do leczenia lęku, ataków paniki i bezsenności. U osób starszych powszechnie stosowane są lorazepam, temazepam, diazepam, alprazolam i klonazepam. W leczeniu otępienia należy jednak ich unikać, gdyż łatwo powodują uzależnienie zarówno fizyczne, jak i psychiczne. Ponadto ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dezorientacji, upadków i rozwoju majaczenia oraz możliwością wystąpienia paradoksalnego pobudzenia i pogorszeniem funkcjonowania poznawczego.

PODSUMOWANIE

Leczenie objawowe AD pozwala na łagodzenie jej poznawczych i behawioralnych objawów oraz wymaga właściwego i racjonalnego stosowania zarejestrowanych w tym wskazaniu leków. Pomimo wieloletnich i licznych badań w tym kierunku najczęstsza przyczyna otępienia nadal nie doczekała się skutecznej terapii przyczynowej. Rejestracja przeciwciał monoklonalnych – leków, za których powstaniem stoi hipoteza kaskady amyloidowej jako przyczyny choroby – nie odmieniła losu chorych. Chociaż badania w tym nurcie dalej są prowadzone i kolejne przeciwciała jest już zgłoszone do oceny rejestracyjnej, wydaje się, że kierunek ten nie prowadzi do oczekiwanego przełomu. Pomimo braku sukcesu badania pozwoliły na znaczne poszerzenie wiedzy o AD i tak jak kropla drąży skałę, tak oczekiwany przełom kiedyś nadejdzie. Na razie czekamy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Napisanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AKM.

Piśmiennictwo

- Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS et al.: Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD003945.
- Banerjee S, Farina N, Henderson C et al.: A pragmatic, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial to assess the safety, clinical and cost-effectiveness of mirtazapine and carbamazepine in people with Alzheimer's disease and agitated behaviours: the HTA-SYMBAD trial. *Health Technol Assess* 2023; 27: 1–108.
- Barcikowska M, Gabryelewicz T: Choroba Alzheimera. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia, Poznań 2021: 59–78.
- Barczak A, Klimkowicz-Mrowiec A: Diagnostyka przesiewowa. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (eds.): *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego*. Termedia, Poznań 2021: 23–29.

- Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F et al.: Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9: 197–210.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al.: Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9–21.
- He Y, Li H, Huang J et al.: Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 901–909.
- Kurhan F, Akin MA: A new hope in Alzheimer's disease psychosis: pimavanserin. *Curr Alzheimer Res* 2023; 20: 403–408.
- National Institute for Health and Care Excellence: Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Published: 20 June 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
- Oh YS, Kim JS, Lee PH: Effect of rivastigmine on behavioral and psychiatric symptoms of Parkinson's disease dementia. *J Mov Disord* 2015; 8: 98–102.
- Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG et al.: Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682–691.
- Seibert M, Mühlbauer V, Holbrook J et al.: Efficacy and safety of pharmacotherapy for Alzheimer's disease and for behavioural and psychological symptoms of dementia in older patients with moderate and severe functional impairments: a systematic review of controlled trials. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13: 131.
- U.S. Food and Drug Administration. Access Data. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/205422s009lbl.pdf.
- Waldemar G, Gauthier S, Jones R et al.: Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 150–157.