

Tomasz Sobów

Received: 25.03.2014

Accepted: 10.04.2014

Published: 30.04.2014

Memantyna w łagodnych zaburzeniach poznawczych i otępieniu alzheimerowskim o nasileniu lekkim: przesłanki teoretyczne, badania kliniczne i rekomendacje stosowania

Memantine in mild cognitive impairment and mild dementia of Alzheimer's disease: theoretical background, clinical trials and recommendations

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź,

e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Memantyna, niekompetycyjny antagonist receptoru NMDA, jest obecnie zarejestrowana do leczenia choroby Alzheimera, w otępieniu o nasileniu umiarkowanym do znacznego, w monoterapii lub połączeniu z inhibitorem cholinesterazy. Badania kliniczne udokumentowały jej skuteczność w zakresie funkcji poznawczych, zachowania oraz codziennego funkcjonowania. Efekt kliniczny jest zwykle tym bardziej widoczny, im większe jest nasilenie otępienia. Dodanie memantyny do uprzednio stosowanego inhibitora cholinesterazy wzmacnia efekt objawowy. Skuteczność memantyny w mniej nasilonych stadiach otępienia stanowi przedmiot kontrowersji. Dostępne dane kliniczne sugerują brak widocznego efektu objawowego u większości pacjentów z wyjściowym MMSE >20. Wczesne włączenie leku może mieć długoterminowe konsekwencje w postaci modyfikacji naturalnej progresji dysfunkcji poznawczych. Dostępne dane wspierające taki pogląd (i wczesne stosowanie memantyny) oparte są jednak tylko na badaniach klinicznych i wymagają potwierdzenia w analizach z wykorzystaniem neurobiologicznych markerów choroby Alzheimera. Niewątpliwie racjonalne, pomimo prawdopodobnie niewielkiego wpływu objawowego, jest włączenie memantyny u chorych z lekkim otępieniem, którzy nie mogą być leczeni inhibitorem cholinesterazy. Przesłanki, aby stosować memantynę w stadium łagodnych zaburzeń poznawczych, należy obecnie uznać za niewystarczające.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, otępienie, łagodne zaburzenia poznawcze, memantyna, leczenie

Summary

Memantine, uncompetitive antagonist of NMDA receptor, is currently registered worldwide for the treatment of moderate to advanced dementia in the course of Alzheimer's disease and is used either in monotherapy or in combination with cholinesterase inhibitor. Memantine's efficacy has been documented in several clinical trials within cognition, behaviour and activities of daily living domains; the more advanced dementia the bigger effect size is usually seen. Adding memantine to an ongoing cholinesterase inhibitors exerts augmentation. Memantine efficacy in less advanced stages of Alzheimer's dementia is the matter of controversy. It is highly unlikely to see

an evident clinical benefit in the group of patients with initial MMSE above 20. Early treatment with memantine is thought to exert long-term consequences as probable disease-modifying effect may come to action. Data supporting this view (and, as a result, early treatment with memantine) is mainly of clinical nature and need to be confirmed with the use of validated disease progression biomarkers. Patients with mild dementia of Alzheimer's type may be rationally treated with memantine monotherapy, even considering probable lack of symptomatic effect, when cholinesterase inhibitors are contraindicated or poorly tolerated. Data supporting the use of memantine in mild cognitive impairment are currently insufficient.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, treatment, memantine

Otępienie, konceptualizowane jako późna manifestacja kliniczna zwykle długotrwałych, nieodwracalnych procesów patologicznych, jest – i z dużym prawdopodobieństwem pozostanie – nieuleczalne. W najczęściej spotykanych otępieniach neurodegeneracyjnych (takich jak w przebiegu choroby Alzheimera, choroby Parkinsona czy w otępieniu z ciałami Lewy'ego) możliwe są obecnie wyłącznie farmakologiczne interwencje o charakterze objawowym i poddawanych w wątpliwość działaniu modyfikującym naturalny przebieg tych chorób. Opisywana skuteczność inhibitorów cholinesterazy i memantyny (jedynych zarejestrowanych leków do leczenia tych chorób) w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, zachowanie czy codzienne funkcjonowanie chorych jest w najlepszym razie umiarkowana, choć badacze podkreślają wolniejsze nasilanie się deficytów (lub ich stabilizację) u leczonych osób w porównaniu z pacjentami, u których nie prowadzi się terapii objawowej⁽¹⁻³⁾. Co więcej, wiele danych wskazuje na większą skuteczność terapii łączonej (inhibitor cholinesterazy + memantyna) w porównaniu z monoterapią, szczególnie w przypadku otępienia w przebiegu choroby Alzheimera o nasileniu co najmniej umiarkowanym⁽⁴⁻⁶⁾. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na zależność odpowiedzi klinicznej na inhibitory cholinesterazy i memantynę (oraz terapię łączoną) od nasilenia otępienia. Inhibitory wydają się działać skutecznie w zakresie funkcji poznawczych we wszystkich stadiach otępienia, choć ich wpływ na funkcje poznawcze, zachowanie i codzienne funkcjonowanie jest najwyraźniej widoczny w fazie otępienia o umiarkowanym nasileniu i późniejszych^(2,3,7). Natomiast memantyna, zwłaszcza w zakresie wpływu na funkcjonowanie, wydaje się skuteczniejsza u chorych z bardziej zaawansowanymi etapami otępienia⁽⁷⁾. Pomimo takich obserwacji klinicznych lek ten (również w połączeniach z inhibitorem cholinesterazy) jest pospolicie stosowany nie tylko w łagodnie nasilonym otępieniu w przebiegu choroby Alzheimera, lecz także w łagodnych zaburzeniach poznawczych^(8,9) (rozumianych jako stadium przejściowe między normalnym poznawczym starzeniem się a otępieniem⁽¹⁰⁾). Istotne jest zatem przeanalizowanie zasadności takich praktyk klinicystów (*off-label* – poza oficjalnym wskazaniem), teoretycznych przesłanek do nich skłaniających

oraz wyników odpowiednich badań klinicznych. Może to być pomocne w sformułowaniu zaleceń dla stosowania memantyny (i jej połączenia z inhibitorem cholinesterazy) we wczesnych stadiach otępienia typu Alzheimer/łagodnych zaburzeniach poznawczych. Na poziomie klinicznym artykuł ten może stać się pomocny w rozstrzygnięciu, który ze sposobów postępowania (ramka 1) jest bardziej uzasadniony klinicznie oraz jakimi przesłankami należy się kierować, ordynując farmakoterapię dla osób w początkowych stadiach demencji w przebiegu choroby Alzheimera.

GLUTAMINIAN W FIZJOLOGII PAMIĘCI I W CHOROBIE ALZHEIMERA

Glutaminian to kluczowy neurotransmitter pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym, odgrywający, głównie poprzez oddziaływanie na jonotropowe receptory NMDA, istotną rolę w takich procesach poznawczych, jak pamięć, uwaga i uczenie się^(11,12). W warunkach fizjologicznych aktywacja receptora NMDA jest konieczna w procesie długotrwałego synaptycznego wzmocnienia sygnału (*long-term potentiation*, LTP), który jest podłożem dla takich procesów poznawczych, jak uczenie się i pamięć⁽¹³⁾. W stanie prawidłowym receptor NMDA jest słabo blokowany przez jony magnezu, które wiążą się z nim z niewielką siłą i są wypierane z tego połączenia w obecności silniejszego agonisty, glutaminianu. Skutkuje to napływaniem do komórki jonów wapnia, co uruchamia dalsze procesy przekazywania sygnału. W stanach patologicznych (takich jak niedokrwienie, urazowe uszkodzenie mózgu czy neurodegeneracja) obserwuje się wysokie stężenia glutaminianu, prowadzące do tonicznego otwarcia kanałów wapniowych receptora NMDA i w efekcie do stałej hiperpolaryzacji neuronów. Taki stan aktywuje procesy apoptotycznej śmierci komórkowej (toksyczność z nadmiernego pobudzenia)^(14,15). Nadaktywność układu glutaminianergicznego nie jest oczywistym zjawiskiem w chorobie Alzheimera. Badania neuropatologiczne sugerują, że zwłaszcza we wczesnej fazie choroby mamy do czynienia z hipofunkcją tego układu⁽¹⁶⁾ i nawet możliwymi mechanizmami kompensacyjnymi, podobnymi do częściowej regulacji w górę układu cholinergicznego, co obserwuje się również w łagodnych

Opis przypadku

Pacjentka (72 lata) zgłosiła się do poradni neurologicznej w towarzystwie córki z powodu skarg na postępujące około roku problemy z pamięcią. W przesiewowym teście MMSE uzyskała 25 punktów (nie odtworzyła poprawnie dwóch słów po dystrakcji, popełniła dwa błędy w teście seryjnego odejmowania po 7, nie skopiowała wystarczająco precyzyjnie dwóch nakładających się pięciokątów). W trakcie wykonywania testu rysowania zegara widoczne były problemy z rozmieszczeniem liczb (deficyt wzrokowo-przestrzenny); poza tym test został wykonany poprawnie, choć wolno i z drobnymi podpowiedziami (skorygowano chora, gdy po prawidłowo zlokalizowanej liczbie 12 napisała jako kolejną liczbę 13). Z wywiadu wiadomo było, że problemami są niezapamiętywanie bieżących informacji (powtarzanie pytań lub sentencji, szukanie przedmiotów w mieszkaniu), nasilające się brak inicjatywy i apatia oraz trudności w wykonywaniu bardziej złożonych czynności (córka chorej, w obawie o finanse, zorganizowała przelewy na konto oraz zajęła się opłatami). Zlecone podstawowe badania laboratoryjne (w tym poziomy hormonów tarczycy i witaminy B₁₂) nie wykazały odchyłań. W wyniku badania neuroobrazowego (metodą rezonansu magnetycznego) opisano niewielkiego stopnia uogólnione zaniki korowe i podkorowe oraz drobne, rozsiane zmiany hiperintensywne (zinterpretowane przez radiologa jako prawdopodobnie naczyniopochodne). Ogólny stan somatyczny chorej był dobry, przyjmowała jedynie lek obniżający ciśnienie tętnicze (inhibitor konwertazy, dobra kontrola) oraz niewielką dawkę kwasu acetylosalicylowego (zalecony „profilaktycznie” przez lekarza rodzinnego). Specjalista neurolog na podstawie powyższych informacji stwierdził „początki demencji” (bez określania możliwej etiologii) i zalecił przyjmowanie memantyny w dawce docelowej 20 mg/dobę. Na kolejną konsultację chora zgłosiła się (u innego specjalisty) po upływie 8 miesięcy. Według zgodnej opinii chorej i jej córki stosowane leczenie nie dało żadnego efektu, obserwowano wręcz pogorszenie się zaburzeń poznawczych. W ponownej ocenie psychometrycznej chora znów uzyskała 25 punktów w skali MMSE, zaś dokładniejsze testy wykazały obecność deficytów w zakresie pamięci (w tym epizodycznej), uwagi, tempa przetwarzania informacji, funkcji językowych (aktualizacji słów) i gnozy wzrokowo-przestrzennej. Rozpoznano możliwą wczesną fazę choroby Alzheimer. Udzielono chorej i jej opiekunce porady psychoedukacyjnej, wskazano możliwości interwencji niefarmakologicznych. Po dokładnym omówieniu aktualnego leczenia oraz oczekiwań chorej i jej córki podjęto wspólną decyzję o odstawieniu memantyny i włączeniu inhibitora cholinesterazy. Po 3 miesiącach obserwowano objawową poprawę.

zaburzeniach poznawczych⁽¹⁷⁾. Modulacja układu glutaminianergicznego jako opcja terapii choroby Alzheimer nie ogranicza się wyłącznie do potencjalnego działania neuroprotektynnego memantyny (patrz dalej) jako leku redukującego proces toksyczności z pobudzenia. Szereg danych przedklinicznych wskazuje ponadto na wzajemne relacje między neurotransmisją glutaminianergiczną i cholinergiczną a syntezą i degradacją amyloidu beta (A β), peptydu uważanego za kluczowy w patogenezie choroby Alzheimer⁽¹⁸⁾, a także białka tau (τ)⁽¹⁹⁾. Zależności między peptydami amyloidowymi a układem glutaminianergicznym są dwukierunkowe; dla przykładu A β stymuluje syntezę i uwalnianie glutaminianu oraz reguluje jego wychwytywanie z synapsy, zaś glutaminian, w sposób zależny od stężenia, albo aktywuje nieamyloidową ścieżkę katabolizmu białka prekursorowego amyloidu (β -APP; glutaminian w stężeniach fizjologicznych), albo wręcz odwrotnie – prowadzi do nadprodukcji A β ⁽¹⁹⁾. Takie obserwacje skłaniały badaczy raczej do poszukiwania leku modulującego układ glutaminianergiczny niż silnych blokerów. Wczesne doświadczenia z takimi blokerami były zresztą mało zachęcające, jako że zarówno znane psychodeliki (MK801, fencyklidyna), jak i amantadyna (cząsteczka wyjściowa dla memantyny, lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona) wywoływały, jako powikłanie stosowania, zaburzenia świadomości i psychozę z omamami⁽²⁰⁾.

MEMANTYNA – MECHANIZM DZIAŁANIA I ZASTOSOWANIE W ZAAWANSOWANEJ CHOROBY ALZHEIMERA

Memantyna jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA; mechanizm korzystnego działania leku w warunkach nadmiernej neurotransmisji glutaminianergicznej polega więc zarówno na hamowaniu toksyczności z pobudzenia, jak i dopuszczeniu do fizjologicznego pobudzenia receptora przez endogenne glutaminian oraz transmisji sygnału niosącego informację^(14,21). W teorii skuteczność leku powinna być zatem największa w sytuacji, gdy kanały wapniowe receptora NMDA są w sposób toniczny otwarte w warunkach nadmiernego pobudzenia glutaminianergicznego, a zatem raczej w bardziej zaawansowanych stadiach choroby⁽²²⁾. Biorąc pod uwagę takie przesłanki teoretyczne, początkowo lek testowano w chorobie Alzheimer o nasileniu umiarkowanym do znacznego. Zarejestrowanie leku do leczenia (początkowo w terapii otępienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego w chorobie Alzheimer) umożliwiły wyniki trzech niezależnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań III fazy przeprowadzonych w USA⁽²³⁻²⁵⁾, wraz z wcześniejszym badaniem łotewskim (w grupie chorych z otępieniem w chorobie Alzheimer i naczyniopochodnym)⁽²⁶⁾. Późniejsze metaanalizy tych badań klinicznych potwierdziły, pomimo heterogeniczności niektórych

wyników, skuteczność memantyny w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, zachowanie (niektóre domeny, zwłaszcza pobudzenie i agresja) oraz funkcjonowanie chorych z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do znacznego^(27,28). Kolejne badania kliniczne i ich metaanalizy wykazały ponadto, że u pacjentów z umiarkowanym otępieniem w chorobie Alzheimera do znacznego dodanie memantyny do wcześniej stosowanego inhibitora cholinesterazy jest efektywniejsze w zakresie wszystkich ocenianych domen niż kontynuowanie terapii samym inhibitorem^(1,4,5,29,30); w ograniczonym i słabiej potwierdzonym zakresie może dotyczyć to również innych otępień⁽³⁰⁾.

DOWODY KLINICZNE NA SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO MEMANTYNY W OTĘPIENIU O NASILENIU LEKKIM W CHOROBY ALZHEIMERA. CZY WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH UZASADNIAJĄ POWSZECHNĄ PRAKTYKĘ KLINICZNĄ?

Wyniki trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badań⁽³¹⁻³³⁾ oraz ich metaanaliza⁽³⁴⁾ były podstawą do rozszerzenia wstępnej rejestracji memantyny (w USA i Europie) dla otępienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego o przypadki o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (reprezentowane przez pacjentów uzyskujących w teście MMSE wyniki pomiędzy 10 a 23). W konkluzji metaanalizy opublikowanej w 2007 roku Rachel Doody i wsp. napisali, że korzyści z leczenia memantyną odnoszą pacjenci we wszystkich stadiach otępienia w chorobie Alzheimera. Jednak w przeprowadzonej później (w 2011 roku), choć na podstawie tych samych trzech badań klinicznych, metaanalizie Lon Schneider i wsp. doszli do odmiennych wniosków⁽³⁵⁾. Biorąc pod uwagę wyjściowy wynik w skali MMSE, podzielili oni badane kohorty (uzyskując dostęp do surowych danych z poszczególnych badań) na dwie grupy: z otępieniem umiarkowanym (MMSE 10–19) i lekkim (20–23). W grupie osób z otępieniem umiarkowanym badacze wykazali istotną poprawę w skali ADAS-cog (do oceny funkcji poznawczych) oraz skali CIBIC-plus (do oceny ogólnej poprawy), a brak wpływu leku w zakresie codziennego funkcjonowania i zaburzeń zachowania. W grupie najmniej chorych pacjentów (wyjściowy MMSE w zakresie 20–23 punktów) stosowanie leku nie separowało się od placebo w żadnej ze stosowanych skal klinicznych. W podsumowaniu wyników tej pracy zawarto następujące wnioski: „Pomimo częstego stosowania memantyny poza oficjalnym wskazaniem rejestracyjnym brakuje dowodów na jej skuteczność w lekkim otępieniu w chorobie Alzheimera, a dowody dotyczące skuteczności w otępieniu o nasileniu umiarkowanym są wątpliwe. Konieczne są prospektywne badania do dokładnej oceny skuteczności memantyny w monoterapii lub jako terapii

dodanej do inhibitora cholinesterazy w otępieniu o nasileniu lekkim do umiarkowanego w przebiegu choroby Alzheimera”⁽³⁵⁾. Do zbliżonych wniosków doszli autorzy nowszej metaanalizy⁽⁷⁾, wskazując, że efektywność memantyny, w przeciwieństwie do inhibitorów cholinesterazy, jest wyraźnie zależna od nasilenia otępienia, a lek separuje się od placebo tylko w bardziej zaawansowanych stadiach schorzenia. Wydaje się zatem, że jeśli celem terapii we wczesnym stadium choroby Alzheimera ma być uzyskanie efektu objawowego (w zakresie funkcji poznawczych, zachowania czy codziennego funkcjonowania), to memantyna z dużym prawdopodobieństwem (tak jak w opisie przypadku) zawiedzie oczekiwania.

CZY MEMANTYNA JEST SKUTECZNA W ŁAGODNYCH ZABURZENIACH POZNAWCZYCH?

Farmakoterapia łagodnych zaburzeń poznawczych⁽¹⁰⁾ to aktualnie pasmo niepowodzeń kontrolowanych badań klinicznych. Niewielki i krótkotrwały efekt objawowy obserwowano w przypadku donepezylu (marginalna poprawa w skali ADAS-cog, utrzymująca się maksymalnie do 48 tygodni), nikotyny (tylko w zakresie uwagi, do 6 miesięcy) i agonisty dopaminowego pirybedylu (maksymalnie do 3 miesięcy). W przypadku wielu innych próbowanych leków nie wykazano istotnych klinicznie efektów; dotyczy to takich substancji, jak estrogeny, niektóre niesterydowe leki przeciwzapalne, preparaty *Ginkgo biloba* i inne^(36,37). Memantyna w grupie chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi jest bardzo słabo przebadana. W jedynym opublikowanym w pełnej wersji randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu oceniano jej efektywność w grupie zdefiniowanej jako zaburzenia pamięci związane z wiekiem (*age-associated memory impairment, AAMI*). AAMI to raczej niestosowany dziś konstrukt kliniczny opisujący pacjentów z pogranicza zdrowia i minimalnego deficytu, z których część prawdopodobnie spełniałaby kryteria dla MCI. W badaniu tym Ferris i wsp. zaobserwowali korzystne efekty w zakresie uwagi oraz tempa przetwarzania informacji, ale nie pamięci, przy ogólnie dobrej tolerancji leku⁽³⁸⁾. Wobec tak skromnych danych trudno o jednoznaczne wskazanie, czy memantyna może być przydatna w objawowym leczeniu osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi.

MEMANTYNA – EFEKT OBJAWOWY CZY MODYFIKACJA PRZEBIEGU CHOROBY?

W dwóch dużych obserwacyjnych badaniach starano się odpowiedzieć na pytanie, czy dodanie memantyny do inhibitora cholinesterazy wpływa na naturalny przebieg choroby. W pierwszym z nich Lopez i wsp. obserwowali przez minimum rok kohortę 943 pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera (nasilenie lekkie do umiarkowanego,

średni MMSE = 18) leczonych memantyną i inhibitorem cholinesterazy ($N = 140$), samym inhibitorem ($N = 387$) lub nieotrzymujących żadnego z tych leków ($N = 416$). W podstawowym punkcie końcowym tego badania (czas do przyjęcia do placówki opiekuńczej) wykazano znaczną przewagę leczenia nad jego brakiem oraz leczenia łączonego (memantyna + inhibitor cholinesterazy) nad stosowaniem samego inhibitora cholinesterazy⁽³⁹⁾. W innym badaniu tego typu oceniano 382 pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera (nasilenie lekkie do umiarkowanego) leczonych inhibitorem cholinesterazy ($N = 122$), terapią łączoną ($N = 116$) i nieprzyjmujących żadnego z tych leków ($N = 144$), obserwowanych przez średnio 30 miesięcy. Średnioroczne pogorszenie w skalach do oceny funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania było niższe w grupie otrzymującej terapię łączoną niż w grupie przyjmującej tylko inhibitor cholinesterazy, a obie formuły leczenia miały, naturalnie, znaczną przewagę nad nieleczeniem; warto podkreślić, że efekt ten wzrastał wraz z czasem obserwacji⁽⁴⁰⁾. Wyniki obu tych ważnych badań były interpretowane jako argumenty wspierające pogląd o możliwym efekcie modyfikującym przebieg choroby. W takim rozumieniu można by zatem rozważyć wczesne stosowanie memantyny, mając na uwadze, że lek prawdopodobnie nie wpłynie na aktualne objawy, zwolni jednak naturalne tempo progresji choroby⁽⁴¹⁾. Zalecenia podania memantyny dla chorych z łagodnie nasilonym otępieniem musiałyby być wówczas skojarzone ze szczegółową informacją na temat celowości jej stosowania oraz możliwych i spodziewanych efektów. Tak też się stało w przypadku opisanym w ramce. Pacjentka i jej córka, po zapoznaniu się z możliwościami, zdecydowały o monoterapii inhibitorem cholinesterazy, uznając spodziewany efekt objawowy za ważniejszy od możliwego długoterminowego wpływu memantyny. Oczywiście równie uzasadniona byłaby decyzja o pozostawieniu memantyny i dodaniu do niej inhibitora, pod warunkiem zrozumienia i akceptowania przez chorą i opiekuna potencjalnie odrębnych celów stosowania obu leków.

Jak pokazują najnowsze wyniki badań, sprawa ewentualnego wpływu memantyny na naturalną progresję choroby Alzheimera nie jest do końca wyjaśniona. Udokumentowano wprawdzie, że wczesne stosowanie memantyny (ale też samego inhibitora cholinesterazy) może wpływać na czas przeżycia osób z chorobą Alzheimera⁽⁴²⁾ oraz pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego i otępieniem w chorobie Parkinsona, u których obserwowano efekt objawowy leku⁽⁴³⁾, ale jednocześnie wyniki niedawno opublikowanego badania sugerują, że choć zarówno memantyna, jak i witamina E wykazywały efekt objawowy (mierzony skalą ADAS-cog; wynik dla memantyny na pograniczu istotności statystycznej), to tylko w przypadku witaminy E (2000 j.m./dobę) widoczne było spowolnienie progresji w zakresie podstawowego punktu końcowego (skala ADCS-ADL do oceny codziennego funkcjonowania)⁽⁴⁴⁾.

OGRANICZENIA DOSTĘPNYCH DANYCH. CZY WIEMY WYSTARCZAJĄCO DUŻO, BY PODEJMOWAĆ PRECYZYJNE DECYZJE TERAPEUTYCZNE?

Podstawowym ograniczeniem omawianych wyników badań jest sposób rekrutacji pacjentów i rozpoznawania u nich choroby Alzheimera. Z dzisiejszej perspektywy praktycznie wszystkim kluczowym obserwacjom klinicznym można zarzucić heterogeniczność włączanych do badań chorych i prawdopodobnie uwzględnianie w ramach tych badań także osób z innymi przyczynami otępienia niż choroba Alzheimera. Analiza biomarkerów i oparta na niej diagnostyka różnicowa otępień niewątpliwie mogą uwolnić przyszłe badania od takiego zarzutu. Inny problem to zjawisko wcześniejszego leczenia, dotyczące bardzo wielu badań klinicznych prowadzonych w USA i Europie Zachodniej. Może być ono odpowiedzialne za niektóre negatywne wyniki (ma to dotyczyć badań, w których bardzo znaczny odsetek chorych był uprzednio leczony, w porównaniu z tymi, w których pacjenci byli *drug-naïve* – nigdy nieleczeni). Dyskusja dotycząca wiarygodności wyników dotyczy również narzędzi stosowanych do oceny poszczególnych domen; praktycznie wszystkie powszechnie stosowane skale czy kwestionariusze mają swoich adwersarzy, wskazujących zwykle, że obserwowany efekt to w dużej mierze wynik właściwości psychometrycznych narzędzi, a w mniejszym stopniu rzeczywista skuteczność badanej formy terapii. Badaniom klinicznym zaprojektowanym do oceny naturalnej progresji choroby zarzuca się posługiwanie narzędziami psychometrycznymi lub klinicznymi punktami końcowymi, podczas gdy bardziej wskazana byłaby obserwacja neurobiologiczna wykładników procesu chorobowego (biomarkery biochemiczne, wyniki badań neuroobrazowych). Wszystkie te zarzuty osłabiają oczywiście siłę istniejących dowodów i w znaczącym stopniu utrudniają podejmowanie decyzji klinicznych czy też oferowanie pacjentom lub ich opiekunom najlepszych form leczenia.

Jakie zatem właściwości memantyny w leczeniu choroby Alzheimera, pomimo istniejących wątpliwości, wydają się dziś najlepiej udokumentowane? Jakich racjonalnych rad możemy udzielić naszym pacjentom? Najlepiej udokumentowana wydaje się efektywność (umiarkowana) memantyny w leczeniu otępienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego. Widocznego efektu objawowego możemy oczekiwać u chorych z co najmniej umiarkowanym deficytem w zakresie funkcji poznawczych – jeśli posługujemy się wstępną oceną za pomocą testu MMSE, to raczej nie u pacjentów z wynikiem powyżej 20⁽³⁵⁾. Ponadto w zakresie MMSE 10–20 można oczekiwać efektu zależnego od nasilenia deficytu – im większy deficyt, tym bardziej prawdopodobny lepszy efekt objawowy⁽⁷⁾. Istotnego wpływu memantyny na zachowanie możemy spodziewać się przede wszystkim u chorych ze znacznie nasiloną demencją oraz głównie w przypadku

pobudzenia czy agresji^(2,3). Dodanie memantyny do uprzednio stosowanego inhibitora cholinesterazy prawdopodobnie przyniesie widoczny efekt objawowy w otępieniu o nasileniu umiarkowanym i znacznym⁽⁴⁻⁶⁾. Zastosowanie memantyny w przypadkach otępienia o nasileniu lekkim (MMSE >20) wymaga rozważenia i omówienia z pacjentem i jego bliskimi potencjalnych korzyści oraz możliwych objawów niepożądanych. Duża heterogeniczność wyników badań wśród chorych z lekkim nasileniem otępienia wyklucza jednoznaczną rekomendację memantyny dla wszystkich pacjentów w tej fazie choroby. Niewątpliwie można zaproponować ten lek tym osobom, które z jakiegoś powodu nie mogą być leczone inhibitorem cholinesterazy (obecność przeciwwskazań, zła tolerancja). Wydaje się ponadto, że z chorymi i ich rodzinami można omówić potencjalny efekt modyfikujący naturalny przebieg choroby i ewentualnie włączyć memantynę we wczesnej fazie otępienia wraz z inhibitorem cholinesterazy. Warto jednak pamiętać o psychologicznym aspekcie takiego postępowania: w sytuacji dostępności na rynku tylko dwóch klas leków włączenie ich od samego początku niejako wytrąca nam z ręki potencjalne narzędzia w długoterminowej opiece nad chorymi. Bez względu na to, pod jakimi warunkami rozpoczniemy wczesne stosowanie memantyny u chorych z otępieniem w chorobie Alzheimera, bardzo istotne jest monitorowanie efektów leczenia – dziś kliniczne, a w niedalekiej przyszłości, miejmy nadzieję, także w oparciu o neurobiologiczne markery progresji choroby.

Z uwagi na wyniki badań dotyczących farmakologicznych interwencji w łagodnych zaburzeniach poznawczych nie da się obecnie zarekomendować żadnego leku, w tym memantyny czy inhibitorów cholinesterazy, do stosowania w takim stanie klinicznym^(36,37). Zmiana tej sytuacji będzie możliwa po uzyskaniu wyników nowych badań, ale z wykorzystaniem biomarkerów (czyli nie u chorych z klinicznie rozpoznanymi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, ale u osób z przedkliniczną fazą choroby Alzheimera, której obecność potwierdziłyby biomarkery). Wówczas, unikając problemu heterogeniczności klinicznej łagodnych zaburzeń poznawczych, moglibyśmy uzyskać rzetelniejszą informację na temat potencjalnej użyteczności obecnie stosowanych leków.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- O'Brien J.T., Burns A.; BAP Dementia Consensus Group: Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2011; 25: 997–1019.
- 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.
- Tan C.C., Yu J.T., Wang H.F. i wsp.: Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 41: 615–631.
- Sobow T.: Combination treatments in Alzheimer's disease: risks and benefits. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 693–702.
- 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.
- 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.
- Di Santo S.G., Prinelli F., Adorni F. i wsp.: A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 35: 349–361.
- McClendon M.J., Hernandez S., Smyth K.A., Lerner A.J.: Memantine and acetylcholinesterase inhibitor treatment in cases of CDR 0.5 or questionable impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16: 577–583.
- Schneider L.S., Insel P.S., Weiner M.W.: Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 58–66.
- Petersen R.C., Caracciolo B., Brayne C. i wsp.: Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J. Intern. Med.* 2014; 275: 214–228.
- Zorumski C.F., Izumi Y.: NMDA receptors and metaplasticity: mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 989–1000.
- Morris R.G.: NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 2013; 74: 32–40.
- Mukherjee S., Manahan-Vaughan D.: Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology* 2013; 66: 65–81.
- Danysz W., Parsons C.G.: The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18 (supl. 1): S23–S32.
- Lipton S.A.: Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 160–170.
- Francis P.T.: Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18 (supl. 1): S15–S21.
- Bell K.F., Bennett D.A., Cuello A.C.: Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. *J. Neurosci.* 2007; 27: 10810–10817.
- Esposito Z., Belli L., Toniolo S. i wsp.: Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19: 549–555.
- Revett T.J., Baker G.B., Jhamandas J., Kar S.: Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J. Psychiatry Neurosci.* 2013; 38: 6–23.
- Greenamyre J.T., Maragos W.F., Albin R.L. i wsp.: Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 1988; 12: 421–430.
- Lipton S.A.: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1: 101–110.
- Chen H.S., Lipton S.A.: The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J. Neurochem.* 2006; 97: 1611–1626.
- Reisberg B., Doody R., Stöfler A. i wsp.: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1333–1341.
- van Dyck C.H., Tariot P.N., Meyers B., Malca Resnick E.; Memantine MEM-MD-01 Study Group: A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with

- moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007; 21: 136–143.
25. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. i wsp.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
 26. Winblad B., Poritius N.: Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 135–146.
 27. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y. i wsp.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 20–27.
 28. Rive B., Gauthier S., Costello S. i wsp.: Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2013; 27: 573–582.
 29. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. i wsp.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
 30. Muayqil T., Camicoli 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.
 31. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. i wsp.: Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 14: 704–715.
 32. Porsteinsson A.P., Grossberg G.T., Mintzer J., Olin J.T.; Memantine MEM-MD-12 Study Group: Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Alzheimer Res.* 2008; 5: 83–89.
 33. Bakchine S., Loft H.: Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J. Alzheimers Dis.* 2007; 11: 471–479.
 34. Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E. i wsp.: Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007; 3: 7–17.
 35. Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P. i wsp.: Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 991–998.
 36. Tricco A.C., Soobiah C., Berliner S. i wsp.: Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185: 1393–1401.
 37. Cooper C., Li R., Lyketsos C., Livingston G.: Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br. J. Psychiatry* 2013; 203: 255–264.
 38. Ferris S., Schneider L., Farmer K. i wsp.: A double-blind, placebo-controlled trial of memantine in age-associated memory impairment (memantine in AAMI). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22: 448–455.
 39. 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's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 600–607. Erratum in: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 1056.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Zhu C.W., Livote E.E., Scarmeas N. i wsp.: Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 733–740.
 43. Stubendorff K., Larsson V., Ballard C. i wsp.: Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open* 2014; 4: e005158.
 44. Dysken M.W., Sano M., Asthana S. i wsp.: Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease; the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 33–44.

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.