

Tomasz Gabryelewicz, Monika Mandacka

Received: 11.06.2013

Accepted: 17.06.2013

Published: 28.06.2013

Wyzwania terapii otępienia w chorobie Alzheimerera

Challenges for treatment of dementia in Alzheimer's disease

Zakład Badawczo-Lecznicy Chorób Zwyrrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk

Adres do korespondencji: Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, e-mail: gabryelewicz@imdik.pan.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Rozpowszechnienie choroby Alzheimerera (*Alzheimer's disease*, AD), która jest najczęstszą przyczyną otępienia, zaczyna osiągać rozmiary światowej epidemii. Kluczowe znaczenie dla pacjenta i jego rodziny ma wczesne, prawidłowe rozpoznanie choroby z możliwością uzyskania szybkiej, profesjonalnej pomocy i optymalnego leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. Wciąż brakuje skutecznego leczenia przyczynowego, które mogłoby zapobiegać rozwojowi procesu chorobowego lub skutecznie go zahamować. Metody niefarmakologiczne pozwalają opóźnić manifestację kliniczną AD i łagodzić jej przebieg. Z kolei leki zaaprobowane w terapii AD działają objawowo w trzech obszarach: codziennej aktywności życiowej, behawioralnym i poznawczym. W Polsce dysponujemy trzema lekami o potwierdzonej skuteczności klinicznej. Dwa z nich to inhibitory cholinesteraz (rywastygmina, donepezil), trzeci jest antagonistą receptora NMDA (memantyna). Wymienione leki mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii łączonej: inhibitor cholinesteraz i memantyna. Leczenie powinno być prowadzone długoterminowo z okresowym monitorowaniem jego efektów. Zasadą kuracji jest nieprzerwane stosowanie maksymalnej, dobrze tolerowanej terapeutycznej dawki dobowej. Oprócz działania usprawniającego funkcje poznawcze leki stosowane w AD wpływają korzystnie na objawy neuropsychiatryczne. Stosowanie innych leków niż inhibitory cholinesteraz i memantyna nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych i nie jest zalecane w rutynowym leczeniu AD.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimerera, inhibitory cholinesteraz, memantyna

Summary

The prevalence of dementia is reaching epidemic proportions globally. Alzheimer's disease (AD) is one of the main causes of dementia. In the absence of a causal cure for AD, symptomatic treatment play a key role in management the disease. After proper diagnosis of AD patients should be offered the opportunity to benefit from non-pharmacological and pharmacological therapies. Cholinesterase inhibitors (rivastigmine, donepezil, galantamine) and the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist memantine are currently widely approved for the treatment of AD. These drugs can offer benefits in three main affected areas: activities of daily living, behaviour and cognition. Several guidelines recommend treatment with cholinesterase inhibitors at the time of diagnosis of AD, taking into account expected therapeutic benefits and potential safety issues. These drugs should be used longitudinally with

good tolerated maximum daily dose. Memantine is approved for the treatment of moderate to severe AD. Cholinesterase inhibitors can also delay the onset if the decrease and the severity of behavioural and psychotic symptoms in AD. Currently, there is insufficient evidence to support the use of other agents than cholinesterase inhibitors and memantine in the treatment or prevention of AD.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, memantine

WSTĘP

Rozpowszechnienie otępienia zaczyna osiągać rozmiary globalnej epidemii. Każdego roku rozpoznawanych jest 4,5 mln nowych przypadków, a najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD). Według prognoz epidemiologicznych Światowej Organizacji Zdrowia liczba chorych w 2040 roku przekroczy 80 milionów⁽¹⁾. AD jest postępującą chorobą neurozwyrodnieniową, która powoduje przyspieszone zanikanie wielu typów neuronów z kory mózgowej. Klinicznie definiowana jest jako stopniowy zanik pamięci i pogorszenie w zakresie przynajmniej jednej z wyższych funkcji intelektualnych. Występuje u 5–7% osób w wieku powyżej 65 lat, a jej rozpowszechnienie podwaja się od 65. roku życia co 4,5 roku⁽²⁾.

Hipoteza kaskady amyloidowej jest obecnie najbardziej prawdopodobną teorią etiopatogenezy AD. Przyjmuje się w niej, że nieprawidłowy metabolizm transbłonowego białka β APP prowadzi do odkładania się w centralnym układzie nerwowym toksycznego dla neuronów peptydu – amyloidu β (*beta-amyloid*, A β). Obok bardzo licznych blaszek amyloidowych obecnych w neuropilu obserwuje się w neuronach cechy zwyrodnienia neurofibrilarnego (*neurofibrillary tangles*, NFT), przede wszystkim w obszarach kory śródwchowej i hipokampa, a następnie w miarę rozwoju choroby w obszarach kory nowej poszczególnych płatów mózgowych⁽³⁾. Głównym składnikiem NFT jest hiperfosforylowane przez kinazy białko tau. Obecność dwu patologicznych białek w mózgu, czyli peptydu A β i hiperfosforylowanego białka tau, powoduje cały łańcuch procesów, m.in. zaburzenia neurotransmisji (głównie cholinergiczej), śmierć dużych populacji komórek nerwowych (jako skutek zwyrodnienia neurofibrilarnego, toksycznego oddziaływania amyloidu, wolnych rodników, cytokin oraz przez indukcję apoptozy)⁽⁴⁾. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń procesów poznawczych i do otępienia, czyli trwałej utraty zdolności poznawczych i intelektualnych.

Proces chorobowy w AD może zaczynać się kilkadziesiąt lat przed ujawnieniem się objawów klinicznych w postaci otępienia. Początek klinicznej fazy AD jest zwykle trudny do uchwycenia. Rozwój choroby jest powolny, ale postępujący. Pierwszymi zauważalnymi objawami są najczęściej zaburzenia pamięci, które wraz z rozwojem choroby zaczynają znacząco wpływać na zdolność prawidłowego funkcjonowania chorych. Poza upośledzeniem pamięci

dochodzi do zaburzeń innych funkcji poznawczych: myślenia i spostrzegania, funkcji językowych, funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz funkcji wykonawczych. Osoby lepiej wykształcone mają zwykle bardziej rozwiniętą rezerwę poznawczą, która pozwala im dłużej kompensować deficyty poznawcze. W bardziej zaawansowanych fazach choroby oprócz zaburzeń procesów poznawczych coraz częściej występują zaburzenia zachowania, zaburzenia afektywne i zaburzenia psychotyczne.

Dzięki szybkiemu rozwojowi metod diagnostycznych można ustalić wczesne rozpoznanie AD – jeszcze w fazie przedotępiennej. Służy temu:

- 1) wykazanie w rodzinie obecności mutacji genetycznych dziedziczonych autosomalnie dominująco;
- 2) zastosowanie w neuroobrazowaniu czynnościowym pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET) nowego znacznika PIB (*Pittsburgh compound B*) pokazującego koncentrację depozytów amyloidowych w mózgu;
- 3) stwierdzenie nieprawidłowego stężenia biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR)⁽⁵⁾.

Kombinacja obniżonego poziomu A β 42 oraz podwyższonego poziomu całkowitego tau i fosforylowanego tau w PMR z dużą dokładnością odzwierciedla obecność alzheimerowskich, patologicznych zmian w mózgu. Czułość tej metody sięga ponad 90% przy swoistości ponad 85%^(6,7).

Najbardziej prawdopodobnymi czynnikami ryzyka AD są: wiek, występowanie rodzinne, obecność allelu ApoE4 genu kodującego apolipoproteinę E, rodzinne występowanie AD, urazy głowy z utratą przytomności, naczyniowe czynniki ryzyka, np. niekontrolowane wysokie ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, palenie tytoniu, otyłość⁽⁸⁾. Z kolei prawdopodobnymi czynnikami protekcyjnymi są: obecność allelu ApoE2, dobre wykształcenie, aktywność umysłowa i społeczna, ćwiczenia fizyczne^(9,10). W badaniach wykazano również, że dieta śródziemnomorska zmniejsza ryzyko wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI), zmniejsza ryzyko konwersji MCI w AD⁽¹¹⁾ i zmniejsza ryzyko występowania AD^(12,13).

U 5–10% chorych z rozpoznaniem AD występuje postać choroby o wczesnym początku, czyli ujawniająca się przed ukończeniem 65. roku życia. W grupie tej można często znaleźć jedną z trzech poznanych mutacji genowych: genu APP, preseniliny 1 (PS1) lub preseniliny 2 (PS2). Jednak zdecydowana większość przypadków AD występuje

po 65. roku życia (późny początek), kiedy istotne znaczenie ma nie mutacja, ale występowanie różnych wariantów genu dla ApoE.

LECZENIE

Wiadomo, że AD nie jest częścią procesu normalnego starzenia się, ale stanem chorobowym, który wymaga odpowiedniego leczenia. Ciągłe nadużywanie jest rozpoznanie „otępienie starcze”, które stwarza fałszywe wrażenie, że jest ono naturalną konsekwencją starzenia się i jest łagodniejsza od AD. W efekcie chorzy zbyt późno trafiają do lekarza i zbyt późno rozpoczynają leczenie. Rozpoznanie AD powinno być ustalone zgodnie z powszechnie akceptowanymi kryteriami (DSM-IV/NINCDS-ADRDA)⁽¹⁴⁾. Wczesne rozpoznanie choroby pozwala pacjentom i ich bliskim na aktywne kontrolowanie choroby i zmierzenie się z przyszłymi problemami wynikającymi z nieuchronnie postępującego otępienia, a także umożliwia podjęcie świadomej decyzji dotyczącej leczenia, które lekarz uważa za odpowiednie. Po ustaleniu rozpoznania AD pacjenci i ich opiekunowi powinni być zapoznani z możliwościami leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. Postępowanie niefarmakologiczne ma duże znaczenie i powinno być dobierane indywidualnie do stanu zaawansowania choroby i możliwości pacjenta. Stosowane są takie metody, jak: stymulacja aktywności codziennej, trening pamięci, trening orientacji i zachowania (terapia reminiscencyjna, walidacyjna, orientacji w rzeczywistości), muzykoterapia, leczenie sztuką, terapia zajęciowa i grupowa^(15,16). Poprawiają one funkcjonowanie pacjentów i mogą złagodzić lub wyeliminować zaburzenia zachowania. Istotna jest również edukacja i wsparcie opiekunów (np. grupy samopomocy, psychoterapia). Właściwe połączenie tych metod z terapią farmakologiczną pozwala na znaczącą poprawę jakości życia chorych i ich opiekunów. Wśród osób w podeszłym wieku jakość życia utożsamiana jest często ze stanem zdrowia i samodzielnością w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Badania wskazują, że ludzie starzy najbardziej obawiają się utraty autonomii i niezależności. Otępienie powoduje postępujące pogorszenie zdolności samodzielnego radzenia sobie i wywołuje frustrację, która jest związana z poczuciem upośledzenia i niepełnosprawności, spowodowanym niemożnością sprostania codziennym czynnościom życiowym. We wczesnej fazie AD u niektórych pacjentów emocjonalną reakcją na objawy choroby jest zażenowanie, brak poczucia bezpieczeństwa, depresja i lęk, u innych – negowanie i wypieranie deficytów poznawczych. AD nieuchronnie prowadzi do ograniczenia i utraty autonomii pacjentów oraz pełnego uzależnienia chorego od opieki osób trzecich.

Akceptowane obecnie metody leczenia AD są jedynie metodami objawowymi, nie wpływają na przyczynę postępującej degradacji neuronów. Próby leczenia przyczynowego pozostają na razie na różnych etapach

badani. Na przykład podejmowane są kolejne próby z bezpieczniejszą szczepionką, czyli dożylnym podaniem choremu syntetycznego amyloidu (u pierwszych leczonych w ten sposób chorych wywołane aseptyczne zapalenie mózgu, będące powikłaniem terapii). Inne badania zmierzają do modyfikacji transkrypcji i przetwarzania białka β APP z zastosowaniem inhibitorów β - i γ -sekretyz (enzymy odpowiadające za nieprawidłowe cięcie β APP i odkładanie się fragmentów w mózgu). Prowadzone są również eksperymentalne badania z zastosowaniem komórek macierzystych⁽¹⁷⁾.

Aktualnie stosowane w AD leki mają na celu poprawę lub stabilizację objawów choroby. Bardziej szczegółowo mają one powodować:

- 1) spowolnienie rozwoju i łagodzenie objawów zaburzeń poznawczych;
- 2) zapobieganie występowaniu, łagodzenie lub eliminowanie zaburzeń psychotycznych, afektywnych i zaburzeń zachowania;
- 3) poprawę codziennej aktywności życiowej pacjentów.

Najczęściej stosowanymi lekami w AD są inhibitory cholinesteraz (*cholinesterase inhibitors*, ChEI). U podstawy działania tych leków leży odkrycie kluczowej roli układu cholinergicznego w regulowaniu procesów uczenia się i pamięci. Poprawiają one przewodność cholinergiczną i odgrywają rolę we wczesnej fazie powstawania depozytów A β – blaszek starczych⁽¹⁸⁾. ChEI (donepezil, rywastygmina, galantamina) nasilają ośrodkową aktywność układu cholinergicznego przez hamowanie rozkładu acetylocholin w szczelinach synaptycznych oraz działają przez inne, złożone mechanizmy, takie jak blokowanie kanałów potasowych, zmiana ilości receptorów muskarynowych czy zwiększenie obrotów innych neuroprzekaźników. ChEI i modulator receptora NMDA (mementyna) są obecnie jedynymi zaakceptowanymi lekami w AD (tabela 1)⁽¹⁹⁾. ChEI są stosowane w leczeniu AD od 1997 roku, a mementyna od 2006 roku. W 2006 roku rywastygmina została zatwierdzona do leczenia łagodnego i umiarkowanego otępienia w chorobie Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD).

Wiadomo, że w ośrodkowym układzie nerwowym istnieją dwa rodzaje cholinesteraz: acetylocholinesteraza (AChE) i butyrylocholinesteraza (BuChE). Początkowo badania naukowe skupiły się na hamowaniu AChE, ale okazało się, że BuChE odgrywa istotną rolę również w degradacji acetylocholin, zarówno w mózgu zdrowego człowieka, jak i w AD, a hamowanie obu enzymów może być bardziej efektywne w porównaniu z hamowaniem wyłącznie AChE⁽²⁰⁾. Takie działanie ma rywastygmina, podczas gdy donepezil i galantamina hamują wyłącznie AChE. Skuteczność działania rywastygminy wykazano w licznych badaniach klinicznych obejmujących ponad 3000 pacjentów z rozpoznaniem AD i ponad 500 pacjentów z rozpoznaniem PD⁽²¹⁻²⁴⁾. Rywastygmina występuje również w formie plastrów transdermalnych^(25,26).

	Rywastygmina	Donepezil	Galantamina	Memantyna
Mechanizm działania	Inhibitor AChE i BuChE	Inhibitor AChE	Inhibitor AChE	Antagonista receptora NMDA
Metabolizm	Enzymy docelowe	Wątrobowy: CYP450	Wątrobowy: CYP450	Nerkowo-wątrobowy
Wskazania	AD PDD	AD	AD	AD
Postacie leku	Kapsułki, płyn, plastry	Tabletki, tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej, tabletki o przedłużonym działaniu	Kapsułki o przedłużonym działaniu	Tabletki, płyn
Dawka startowa	Doustnie: 1,5 mg 2 razy na dobę Plastry: 4,6 mg/dobę	5 mg/dobę	8 mg/dobę	5 mg/dobę
Podwyższanie dawki	Doustnie: 1,5 mg 2 razy na dobę, co 4 tygodnie Plastry: wzrost do 9,5 mg/dobę po min. 4 tygodniach	Wzrost do 10 mg/dobę po 4–6 tygodniach	Wzrost do 16 mg/dobę po 4 tygodniach, następnie do 24 mg/dobę po min. 4 tygodniach	Wzrost o 5 mg/dobę co tydzień
Dawka docelowa	Doustnie: 6 mg 2 razy na dobę Plastry: 9,5 mg/dobę	10 mg/dobę	24 mg/dobę	20 mg/dobę

Tabela 1. Leki zaaprobowane w terapii AD

ChEI są lekami o dobrym profilu bezpieczeństwa. Koniecznym środkiem bezpieczeństwa jest kontrolowanie EKG pod kątem możliwości wystąpienia bradykardii i zaburzeń przewodnictwa. Ostrożności wymaga stosowanie ChEI u pacjentów z zespołem chorego węzła, innymi zaburzeniami przewodnictwa, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, astmą, chorobą wrzodową i u pacjentów leczonych jednocześnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Najczęstszymi objawy ubocznymi, występującymi szczególnie na początku leczenia, są zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

KIEDY ZACZAĆ I KIEDY ZAKOŃCZYĆ LECZENIE

Zasadniczo rozpoczęcie leczenia w fazie przedklinicznej choroby powinno przynieść największe długoterminowe korzyści. Przy zachowanej rezerwie poznawczej można by skuteczniej opóźnić fazę kliniczną AD. W kilku badaniach próbowano wykazać korzyści wynikające z wczesnej interwencji cholinergicznnej, stosując rywastygminę, donepezil lub galantaminę u pacjentów z rozpoznaniem MCI. Niestety, wyniki długoterminowych obserwacji nie ujawniły jednoznacznie efektu opóźnienia początku fazy klinicznej AD⁽²⁷⁾. Natomiast w licznych badaniach wykazano efektywność działania ChEI w łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej fazie AD^(25,28,29,30). W krajach Unii Europejskiej ChEI zalecane są w leczeniu łagodnej i umiarkowanej fazy AD, a memantyna – w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci AD. Angielski National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rekomenduje określanie stopni zaawansowania AD na podstawie wyników badania przy pomocy *Krótkiej skali oceny stanu umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE)*: łagodną postać AD rozpoznaje się przy wyniku wynoszącym 21–26 punktów, umiarkowaną postać AD przy wyniku

10–20 punktów, a ciężką postać AD przy wyniku poniżej 10 punktów. Zaleca się rozpoczęcie kuracji po ustaleniu rozpoznania AD. W przypadku kontynuowania kuracji pacjenci powinni być regularnie oceniani pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Zazwyczaj sześć miesięcy jest okresem wystarczającym.

Bywa, że trudniejszą decyzją od rozpoczęcia leczenia jest decyzja o zakończeniu leczenia farmakologicznego. W zaawansowanych fazach AD często pozornie nie widać żadnych pozytywnych efektów leczenia, za to po odstawieniu leku widoczne jest znaczące pogorszenie stanu pacjenta. Zwykle manifestuje się ono zaburzeniami zachowania i/lub zaburzeniami psychiatrycznymi. Objawy neuropsychiatryczne mogą w zaawansowanej AD wysuwać się na pierwszy plan obrazu chorobowego. Są bardzo uciążliwe zarówno dla chorych, jak i ich opiekunów. Wiadomo, że ChEI wykazują umiarkowane działanie w terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych o niewielkim nasileniu^(31,32). Ma to duże znaczenie, ponieważ stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów w podeszłym wieku i z otępieniem wiąże się ze znaczącym ryzykiem. W badaniach wykazano, że szczególnie wzrasta ryzyko wystąpienia poważnych mózgowo-naczyniowych objawów ubocznych, takich jak udar i przemijające ataki niedokrwienne (*transient ischaemic attack, TIA*). W 2004 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) wydała ostrzeżenie o możliwości podwyższenia przez atypowe leki przeciwpsychotyczne ryzyka śmierci wśród osób z chorobami otępiennymi, spowodowanej głównie zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i zapaleniami płuc. Ponadto wyniki badań CATIE-AD i DART-AD wykazały niewielką skuteczność leków przeciwpsychotycznych w terapii objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z otępieniem, przy istotnym wzroście ryzyka działań niepożądanych^(33,34). Stosując długoterminowo ChEI, można zmniejszyć

ryzyko wystąpienia objawów neuropsychiatrycznych i zredukować ryzyko związane z intensywnym leczeniem lekami antypsychotycznymi. Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania innych leków psychotropowych (przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych lub anksjolityków), pacjenci przyjmujący ChEI reagują pozytywnie na niższe dawki tych leków.

Wiadomo, że pacjenci, którzy przyjmują ChEI długoterminowo, mają większą szansę na spowolnienie objawów choroby i opóźnienie instytucjonalizacji^(35,36), jednak wyniki badań z większości krajów europejskich pokazują, że ponad 60% osób z AD pozostaje nieleczonych, a leki często są przyjmowane w dawkach nieterapeutycznych^(37,38). Zasadą leczenia ChEI jest stosowanie maksymalnej, dobrze tolerowanej terapeutycznej dawki dobowej. W przypadku braku skuteczności jednego leku z grupy ChEI lub złej tolerancji należy podjąć próbę leczenia innym ChEI lub memantyną. Memantyna może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z ChEI. Przy średnim okresie przeżycia od rozpoznania otępienia w AD, który wynosi nieco ponad 7 lat⁽³⁹⁾, średni czas kuracji ChEI wynosi od około 4 miesięcy do 16 miesięcy^(40,41). Ustalono, że na długość kuracji i przestrzeganie zaleceń lekarskich w otępieniu wpływa wiele czynników, m.in. związane z leczeniem objawy uboczne, skomplikowane zasady miareczkowania oraz zaburzenia pamięci pacjentów i ich opiekunów (którzy są często osobami starszymi). Bywa, że kuracja zostaje szybko przerwana, ponieważ nie można dostrzec wyraźnej efektywności leczenia. Okoliczności te powodują, że bardzo ważne jest realistyczne przedstawienie korzyści wynikających ze stosowania leku. Warto poinformować pacjenta i jego opiekuna, że nie należy oczekiwać spektakularnej poprawy klinicznej, a jedynie spowolnienia nasilania objawów choroby oraz złagodzenia towarzyszących jej objawów w wymiarze długoterminowym.

PODSUMOWANIE

Z czysto medycznego punktu widzenia kluczowe znaczenie dla jakości życia osób z AD ma wczesne, prawidłowe rozpoznanie choroby oraz możliwość uzyskania szybkiej, profesjonalnej pomocy i optymalnego leczenia. Wprawdzie ciągle nie istnieje możliwość leczenia przyczynowego, ale zarejestrowane w leczeniu AD i stosowane długoterminowo leki wykazują znaczące objawowe korzyści terapeutyczne.

Leki te działają objawowo w trzech obszarach: poznawczym, behawioralnym i codziennej aktywności życiowej. W Polsce dysponujemy trzema lekami o potwierdzonej skuteczności klinicznej. Dwa z nich to inhibitory cholinesteraz (rywastygmina, donepezil), trzeci jest antagonistą receptora NMDA (memantyna). Wyniki badań klinicznych pokazują, że wczesne i nieprzerwane leczenie pacjentów z AD daje znaczące korzyści w porównaniu z pacjentami, u których odroczone wprowadzenie leczenia

lub przerwano terapię⁽⁴²⁾. Skuteczność innych leków niż inhibitory cholinesteraz i memantyna nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach klinicznych i nie są one zalecane w rutynowym postępowaniu w leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera⁽⁴³⁾.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. i wsp.: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
2. Rocca W.A., Hofman A., Brayne C. i wsp.: Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980–1990 prevalence findings. *The EURODEM-Prevalence Research Group. Ann. Neurol.* 1991; 30: 381–390.
3. Yang S.D., Yu J.S., Liu W.K., Yen S.H.: Synergistic control mechanism for abnormal site phosphorylation of Alzheimer's diseased brain tau by kinase F₄/GSK-3 α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 197: 400–406.
4. Vetulani J.: Perspektywy terapii choroby Alzheimera. *Psychogeriatrya Polska* 2004; 1: 253–278.
5. Albert M., DeKosky S., Dickson D. i wsp.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270–279.
6. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. i wsp.: Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* 2009; 3: 382–389.
7. Blennow K.: Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1: 213–225.
8. Mayeux R.N.: Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2194–2201.
9. Burgener S.C., Yang R., Gilbert R., Mars-Yant S.: The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2008; 23: 382–394.
10. Ruthirakuhan M., Luedke A.C., Tam A. i wsp.: Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J. Aging Res.* 2012; 2012: 384875.
11. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R. i wsp.: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 216–225.
12. Sofi F., Cesari F., Abbate R. i wsp.: Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
13. Freund-Levy Y., Eriksdotter-Jönhagen M., Cederholm T. i wsp.: ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1402–1408.
14. McKhann G., Drachman D., Folstein M. i wsp.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944.
15. Olazarán J., Reisberg B., Clare L. i wsp.: Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 30: 161–178.
16. Sitzer D.I., Twamley E.W., Jeste D.V.: Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 114: 75–90.
17. Heese K., Low J.W., Inoue N.: Nerve growth factor, neural stem cells and Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2006–2007; 15: 1–12.
18. Anand P., Singh B.: A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch. Pharm. Res.* 2013; 36: 379–399.

19. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. i wsp.: EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1236–1238.
20. Weinstock M.: Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12: 307–323.
21. Corey-Bloom J., Anand R., Veach J.: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.* 1998; 1: 55–65.
22. Rösler M., Anand R., Cicin-Sain A. i wsp.: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633–638.
23. Schneider L.S., Anand R., Farlow M.R.: Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.* 1998; 1 (supl. 1): S26–S34.
24. Emre M., Aarsland D., Albanese A. i wsp.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2509–2518.
25. Winblad B., Machado J.C.: Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2008; 5: 1377–1386.
26. Cummings J., Lefèvre G., Small G., Appel-Dingemanse S.: Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007; 69 (supl. 1): S10–S13.
27. Diniz B.S., Pinto J.A. Jr, Gonzaga M.L. i wsp.: To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 259: 248–256.
28. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Yuan W.: Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261–2268.
29. Farlow M., Anand R., Messina J. Jr i wsp.: A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2000; 44: 236–241.
30. Grossberg G., Sadowsky C., Fröstl H. i wsp.: Safety and tolerability of the rivastigmine patch: results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009; 23: 158–164.
31. Trinh N.H., Hoblyn J., Mohanty S., Yaffe K.: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289: 210–216.
32. Finkel S.I.: Effects on rivastigmine on behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin. Ther.* 2004; 26: 980–990.
33. Schneider L.S., Tariot P.N., Dagerman K.S. i wsp.: CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1525–1538.
34. Ballard C., Hanney M.L., Theodoulou M. i wsp.: The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 151–157.
35. Small G.W., Kaufer D., Mendiondo M.S. i wsp.: Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 473–477.
36. Becker M., Anel R., Rohrer L., Banks S.M.: The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20: 147–152.
37. Waldemar G., Phung K.T., Burns A. i wsp.: Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22: 47–54.
38. Hogan D.B., Goldlist B., Naglie G., Patterson C.: Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 622–626.
39. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L. i wsp.: Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2005; 229–230: 43–49.
40. Singh G., Thomas S.K., Arcona S. i wsp.: Treatment persistency with rivastigmine and donepezil in a large state medicaid program. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 1269–1270.
41. Mauskopf J.A., Paramore C., Lee W.C., Snyder E.H.: Drug persistency patterns for patients treated with rivastigmine or donepezil in usual care settings. *J. Manag. Care Pharm.* 2005; 11: 231–239.
42. Winblad B., Engedal K., Soininen H. i wsp.: Long-term efficacy of donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results from a one-year placebo controlled study and two-year follow-up study. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15: 293–294.
43. Sobów T.: Farmakoterapia zaburzeń funkcji poznawczych w AD. W: Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Otwock 2012: 85–92.