

Marcin Wojtera¹, Tomasz Sobów^{1,2}

Farmakoterapia choroby Alzheimera i innych otępień w praktyce: który lek, kiedy i dla kogo?

Pharmacotherapy in Alzheimer's disease and other dementias in practical settings: which drug, when and for whom?

¹ Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Wojtera, Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: mwojtera@medycynamilorzab.pl

Streszczenie

Otępienie – zespół zaburzeń funkcji poznawczych – negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjenta, uniemożliwia mu wykonywanie pracy, prowadzi do pełnej zależności od opieki ze strony bliskich lub instytucji. Zespoły otępienne zwykle są konsekwencją toczących się procesów neurodegeneracyjnych albo uszkodzeń naczyniopochodnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszą przyczyną otępień jest choroba Alzheimera, nieuleczalna i postępująca. Współczesna medycyna dysponuje jedynie lekami, które działają objawowo i nie wpływają na przyczyny choroby. Leki zarejestrowane do leczenia otępienia w chorobie Alzheimera (inhibitory cholinesterazy i memantyna) są dostępne od wielu lat. Większość praktykujących lekarzy zajmujących się tematyką otępień uważa, że dość dobrze zna te preparaty, i często je stosuje. W badaniach klinicznych potwierdzono umiarkowaną skuteczność leków w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne towarzyszące otępieniu, a także funkcjonowanie pacjentów. Kontrowersyjna pozostaje kwestia wpływu leków na naturalny przebieg procesu chorobowego toczącego się w ośrodkowym układzie nerwowym. W artykule omówiono kliniczne zastosowania dostępnych w Polsce „leków przeciwotępiennych” i praktyczne zalecenia dotyczące ich wyboru w codziennej pracy klinicznej. Ponadto przedstawiono aktualne rekomendacje odnośnie do zasad zamiany terapii (na inny inhibitor) i leczenia skojarzonego (inhibitor i memantyna) oraz konieczne środki ostrożności (przeciwwskazania, interakcje lekowe).

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, inhibitory acetylocholinesterazy, memantyna, leczenie, otępienie

Abstract

Dementia is characterised by a combination of different types of cognitive impairment, which is so significant that it affects daily living, disrupts patients' professional activity and leads to complete dependence on relatives or adequate institutions. Dementias are usually caused by neurodegenerative processes or damage of vascular origin within the central nervous system. Alzheimer's disease, which is fatal and progressive, is the main cause of dementia. Drugs used in modern medicine have only symptomatic effects and have no influence on the cause of the illness. Drugs registered for Alzheimer's disease treatment (cholinesterase inhibitors and memantine) have been available for many years. The majority of doctors involved in treating dementia believe that they are well acquainted with the above substances which they often use. In clinical trials, it has been proven that the drugs have a moderate influence on cognitive functions, behavioural and psychological symptoms of dementia, and on activities of daily living. The influence of the drugs on the natural course of the disease in the central nervous system is still a controversial issue. This article discusses the clinical use of anti-dementia drugs available in Poland and practical recommendations regarding their choice in daily practice. Moreover, current recommendations for a change of the therapy (to a different inhibitor), combination therapy (cholinesterase inhibitors and memantine) and necessary safety procedures (contraindications, interactions) are presented.

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

WSTĘP

Otępienie to zespół zaburzeń różnych funkcji poznawczych (pamięci, gnozy, praktyki, zdolności posługiwania się mową, funkcji wykonawczych). Zaburzenia są na tyle poważne, że uniemożliwiają wykonywanie pracy, prowadzą do trudności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów i do pełnej zależności od opieki ze strony osób bliskich lub instytucji. Zespoły otępienne zwykle są konsekwencją toczących się procesów neurodegeneracyjnych albo uszkodzeń naczyniopochodnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Najczęstszą przyczyną otępień jest choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*), nieuleczalna i postępująca (Barcikowska, 2006). W ciągu ostatnich 20 lat włożono ogromny wysiłek w badania nad etiologią i patofizjologią AD. Celem było zrozumienie procesu chorobowego i w konsekwencji opracowanie skutecznego leczenia przyczynowego. Cel ten nie został dotychczas osiągnięty.

Patologia alzheimerowska związana jest z akumulacją w obrębie OUN blaszek neurotycznych, uformowanych m.in. z nieprawidłowego białka – β -amyloidu ($A\beta$), oraz tangli neurofibrilarnych, zawierających nieprawidłowo ufosforylowane białko tau (Karran *et al.*, 2011). $A\beta$ powstaje w OUN w wyniku niewłaściwego metabolizmu białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein, APP*). Teorię, w której kluczową rolę w rozwoju AD przypisuje się β -amyloidowi, nazwano teorią kaskady amyloidowej. Przyczyny gromadzenia się nieprawidłowych białek nie są znane. Wyjątek stanowią rodzinne przypadki AD, związane z występowaniem mutacji albo w samym genie dla APP, albo w genach proteaz, które prowadzą do nadprodukcji $A\beta$ i przyspieszonej akumulacji amyloidu w OUN. W patogenezie choroby Alzheimera postuluje się też udział takich czynników, jak stres oksydacyjny, procesy zapalne, gromadzenie się jonów pewnych metali, nieprawidłowości w obróbce potranslacyjnej białek, zaburzenia homeostazy neuroprzekaznikowej i mutacje w obrębie genów nieuczestniczących w syntezie $A\beta$ (Carreiras *et al.*, 2013). Proces chorobowy prowadzi do uszkodzenia, a następnie zaniku neuronów, zmian w zakresie neuroprzewodnictwa i aktywności komórek glejowych, co klinicznie przekłada się na rozwój zespołu otępiennego.

EPIDEMIOLOGIA

W 2005 roku szacowano, że na różne zespoły otępienne chorowało na świecie 24,2 mln ludzi, a każdego roku pojawiało się 4,6 mln nowych przypadków (Ferri *et al.*, 2005). Około 70% to otępienia alzheimerowskie. W Polsce problem otępienia może dotyczyć około 500 tys. osób (Barcikowska, 2006). Rozpowszechnienie otępienia wzrasta wraz z podwyższaniem się wieku populacji. W związku z tym do 2050 roku liczba chorych może wzrosnąć czterokrotnie. W ostatnich latach zaobserwowano jednak, że ryzyko otępienia u mieszkańców krajów zachodnich nieco się obniża (Matthews *et al.*, 2013; Christensen *et al.*, 2013).

TERAPIA OTĘPIEŃ

Współczesne postępowanie terapeutyczne w zespołach otępiennych opiera się na dwóch filarach. Po pierwsze – na wdrożeniu postępowania nefarmakologicznego, mającego na celu poprawę funkcjonowania pacjenta, zmniejszenie nasilenia zaburzeń zachowania, poprawę bezpieczeństwa chorego w przestrzeni, w której przebywa, oraz zmniejszenie obciążenia opiekunów (Olazarán *et al.*, 2010). Po drugie – na prowadzeniu optymalnej farmakoterapii, dostosowanej do obrazu klinicznego choroby.

Nie jest znane leczenie, które mogłoby doprowadzić do wyleczenia z otępienia (powrotu do prawidłowego funkcjonowania poznawczego) lub nawet zatrzymania procesu zwyrodnieniowego, czyli do klinicznej stabilizacji stanu. Problem ten stał się przedmiotem wielu prowadzonych obecnie badań naukowych. Dostępna farmakoterapia otępień ma więc na celu czasową poprawę funkcjonowania poznawczego chorych, zmniejszenie nasilenia zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych związanych z otępieniem oraz poprawę codziennego funkcjonowania (Qaseem *et al.*, 2008).

Dostępne leki stosowane w celu poprawy funkcji poznawczych są oparte na paradygmacie wyrównywania deficytów (**inhibitory cholinesterazy, IChE**) albo modulowania neurotransmisji (**memantyna**). Leki te, dostępne na rynku od wielu lat, mają status tzw. produktów dojrzałych. Klinicyści często sądzą, że dobrze je znają – zaczynają więc z nimi eksperymentować, czyli stosować je we wskazaniach albo dawkach pozarejestacyjnych. Jednocześnie brakuje zaangażowania edukacyjnego producentów leków.

W pracy omówione zostaną podstawowe dane farmakologiczne i przesłanki do stosowania tzw. leków przeciwalzheimerowskich w różnych wskazaniach. Autorzy podejmą próbę przedyskutowania klinicznych aspektów stosowania IChE i memantyny, ze szczególnym uwzględnieniem klinicznych przesłanek wyboru odpowiedniego leku. Artykuł może okazać się pomocny w dokonywaniu racjonalnych, korzystnych dla pacjentów wyborów farmakoterapii w różnych sytuacjach klinicznych oraz zapobieganiu nieprzemyślanym i potencjalnie szkodliwym decyzjom terapeutycznym.

HIPOTEZA CHOLINERGICZNA

Zgodnie z hipotezą cholinergiczną za rozwój zaburzeń pamięci w AD odpowiada proces degeneracyjny neuronów cholinergicznym u podstawy przodomózgowia (*basal forebrain, BF*), prowadzący do zaburzenia przewodnictwa zależnego od acetylocholin (*ACh*) w obrębie kory mózgowej i hipokampów oraz innych obszarach mózgu. Utrata neuronów cholinergicznym jest widoczna w AD, otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona (*Parkinson's disease with dementia, PDD*) i otępieniu z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies, DLB*). Utrata synaps cholinergicznym prowadzi nie tylko do rozwoju problemów pamięci,

lecz także do wielu innych zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych (*behavioural and psychological symptoms of dementia*, BPSD), w tym psychozy u chorych z otępieniem (Francis *et al.*, 1999).

Odkrycie deficytu przekazywania cholinergicznego w latach 70. XX wieku (Davies i Maloney, 1976) oraz opracowanie hipotezy cholinergicznego na początku lat 80. (Bartus *et al.*, 1982; Rossor, 1983; Struble *et al.*, 1982) doprowadziły do przetestowania nowych leków w warunkach badań klinicznych, a następnie do pojawienia się wielu preparatów na rynku.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA WYRÓWNANIE DEFICYTÓW CHOLINERGICZNYCH

Dostępnych jest obecnie kilka leków poprawiających funkcje poznawcze bazujących na paradygmacie wyrównywania deficytów neurotransmisji, w tym przypadku cholinergicznego. Inhibitory cholinesterazy to grupa substancji, które hamują enzym rozkładający acetylocholinę w szczelinie synaptycznej, co prowadzi do nasilenia transmisji zależnej od tego neurotransmitera. Na polskim rynku dostępne są dwa leki z tej grupy: riwastygmina i donepezil, obecne również na większości rynków światowych.

Galantamina w formie doustnej, zarejestrowanej do leczenia otępienia w chorobie Alzheimera, jest w Polsce niedostępna. Producent wycofał preparat z rynku, gdy lek nie znalazł się na listach refundacyjnych. Dostępny jest natomiast preparat galantaminy w formie iniekcji, zarejestrowany w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych i rdzenia kręgowego. Galantamina to preparat bardzo interesujący, gdyż działa nie tylko jako IChE, lecz także jako allosteryczny modulator receptora nikotynowego. Prawie nigdzie jednak (poza Francją, gdzie obecna jest postać o przedłużonym uwalnianiu – SR) nie osiągnął sukcesu.

Takryna, pierwszy IChE wprowadzony na rynek, nigdy nie była szeroko stosowana – ze względu na nasiloną hepatotoksyczność (i obowiązkowe monitorowanie funkcji wątroby) oraz konieczność podawania cztery razy na dobę. Lek ten cechowała też niezbyt dobra tolerancja, wynikająca ze sporej liczby objawów ubocznych ze strony układu pokarmowego.

Hupercyna A jest zaś stosowana głównie w Chinach, gdzie została zarejestrowana. Brakuje wystarczająco dobrych badań klinicznych, które pozwoliłyby uzyskać rejestrację amerykańskiej FDA (Food and Drug Administration) czy europejskiej agencji EMEA (European Medicines Agency). Ponadto hupercyna A nie odróżnia się wyraźnie od innych leków z tej grupy (Rafi *et al.*, 2011). Jest jednak obecna w USA i na niektórych innych rynkach zachodnich jako suplement diety.

Sukces IChE sprawił, że inna strategia wyrównywania deficytu cholinergicznego, polegająca na dostarczeniu prekursora dla ACh i ułatwieniu neuronom cholinergicznym produkcji tego transmittera, uległa zapomnieniu. W Polsce obecny jest jeden preparat bazujący na tym

mechanizmie – alfosceran choliny. Nie ma on jednak rejestracji w leczeniu choroby Alzheimera, a jedynie w „leczeniu uzupełniającym inwolucyjnych, organicznych zaburzeń czynności mózgu (zaburzeń pamięci, dezorientacji, zmniejszenia motywacji i koncentracji) u osób w wieku podeszłym”. Podawanie alfosceranu choliny można więc rozważyć u osób z łagodnymi zaburzeniami pamięci (*mild cognitive impairment*, MCI), u których stosowanie IChE bywa wręcz szkodliwe. Należy jednak podkreślić, że nie prowadzono randomizowanych badań leku w tej grupie pacjentów.

SKUTECZNOŚĆ „ZWYCIĘSKICH” INHIBITORÓW – DONEPEZILU I RIWASTYGMINY

Donepezil i riwastygmina różnią się powinowactwem do cholinesteraz. Donepezil selektywnie hamuje (szybko i odwracalnie, jest selektywny wobec izoform G2 i G4) acetylocholinesterazę znajdującą się w przestrzeni synaptycznej i praktycznie nie ma wpływu na butyrylocholinesterazę (BuChE), podczas gdy riwastygmina hamuje zarówno acetylocholinesterazę, jak i BuChE (to inhibitor pseudoniedwracalny, selektywny wobec izoformy G1 AChE). Podawanie donepezilu może powodować wtórne zwiększenie aktywności acetylocholinesterazy w przestrzeni pozakomórkowej – takiego zjawiska nie zaobserwowano w przypadku riwastygminy. Pomimo różnic oba leki wypadają podobnie w randomizowanych badaniach klinicznych. Większość prób klinicznych to badania krótkoterminowe, trzy- lub sześciomiesięczne. Obserwowano w nich poprawę w kluczowej skali do oceny funkcji poznawczych (70-punktowa skala ADAS-cog) na poziomie 3–5 punktów w porównaniu z placebo. Warto to odczytywać w kontekście przeciętnego pogarszania się tego wyniku u nieleczonych: 4–10 punktów rocznie (Cortes *et al.*, 2005).

Co godne podkreślenia, globalny wpływ IChE na funkcje poznawcze u chorych z AD był kwestionowany; podkreślano przede wszystkim znaczną heterogeniczność odpowiedzi klinicznej – „realną”, widoczną korzyść odnosi 30–50% pacjentów. Ponadto dyskutowano problematyczną metodologię badań klinicznych (restrykcyjne kryteria włączenia, stosowane techniki statystyczne, testowanie bez wprowadzenia odpowiednich poprawek, duży – około 25% – odsetek chorych wypadających z badania) oraz wynikające z tego trudności w przeniesieniu wyników badań, prowadzonych na wysoko wyselekcjonowanych populacjach, do realnych warunków klinicznych (Hogan, 2014).

W badaniach klinicznych udokumentowano, oprócz wpływu na funkcje poznawcze (oceniane psychometrycznie i w skalach służących do oceny globalnego efektu leczenia), korzystny efekt w zakresie codziennego funkcjonowania (*activities of daily living*, ADL) (Farlow i Lilly, 2005) oraz objawów neuropsychiatrycznych – BPSD

(m.in. pobudzenia i innych zaburzeń zachowania, psychozy, depresji i dysforii, zaburzeń snu) towarzyszących AD (Cummings *et al.*, 2005).

Istnieje bardzo niewiele badań porównujących inhibitorów w kontrolowanych warunkach. Dostępne badania są niestety metodologicznie słabe; często przygotowywano je tak, by „udowodnić” przewagę jednego z leków (np. szybkie zwiększanie dawki, co skutkowało m.in. gorszą tolerancją riwastygminy w porównaniu z donepezilem). Na podstawie wyników randomizowanych badań kontrolowanych placebo i otwartych, bezpośrednich (*head-to-head*) porównań IChE trudno wyciągać jednoznaczne wnioski o przewadze któregośkolwiek z leków (Mossello *et al.*, 2004).

JAK OSIĄGNĄĆ SUKCES W LECZENIU OTĘPIENIA ZA POMOCĄ IChE?

Ludzie chorujący na AD często przerywają leczenie. Głównymi powodami są działania niepożądane, początkowy brak widocznej skuteczności lub utrata skuteczności podczas leczenia stwierdzana przez pacjenta czy opiekuna (Gauthier *et al.*, 2003). Ponad połowa osób z nowo zdiagnozowaną chorobą Alzheimera przerywa leczenie po czterech miesiącach, co oznacza, że ci pacjenci nie uzyskują żadnych korzyści z terapii. Aby przekonać chorych oraz ich opiekunów do kontynuacji terapii, należy odpowiedzieć na pytanie, dlaczego podejmujemy leczenie i jakich efektów się spodziewamy.

Cele terapeutyczne

Nierealistyczne oczekiwania pacjentów i opiekunów mogą mieć negatywny wpływ na współpracę podczas leczenia. Frustracja wynikająca z faktu, że stan osoby chorej pogarsza się mimo interwencji lekarskiej, jest zupełnie naturalna, zwłaszcza jeśli oczekuje się pełnego wyleczenia. Niezmiernie pomocne okazują się zatem: omówienie z chorym i jego opiekunem oczekiwanej, dalekiej od ideału skuteczności farmakoterapii, skupienie się na spowolnieniu pogarszania się funkcjonowania pacjenta i w konsekwencji odsunięciu w czasie konieczności zapewnienia mu całodobowej opieki albo umieszczenia go w placówce opiekuńczej (Farlow *et al.*, 2008).

Zapewnienie długotrwałego kontaktu terapeutycznego

Tak jak do rozpoczęcia odpowiedniego leczenia niezbędne jest postawienie prawidłowej diagnozy na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych, tak do długotrwałego utrzymania terapii konieczne są regularne wizyty kontrolne – w przypadku chorych z AD nie powinny być one rzadsze niż raz na sześć miesięcy. Podczas wizyt należy monitorować skuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych. Warto omawiać

inne metody, które mogą być pomocne w leczeniu choroby Alzheimera, takie jak zdrowa dieta, ćwiczenia fizyczne, stosowanie suplementów diety, „leki na pamięć” zapisywane przez innych lekarzy.

Unikanie działań niepożądanych

Do najczęstszych działań niepożądanych inhibitorów acetylocholinesterazy należą (wynikające z ich mechanizmu działania) zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka. Zwykle występują na początku leczenia albo w trakcie podnoszenia dawki, czasem jednak utrzymują się dłużej. Skuteczną strategią bywa wówczas wolniejsze forsowanie dawki (np. raz na 4–6 tygodni) i podawanie leku podczas posiłków, aby uniknąć szybkiego narastania jego stężenia we krwi. To ostatnie postępowanie może być korzystne tylko w przypadku riwastygminy, gdyż równoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na szybkość wchłaniania donepezilu (Jann *et al.*, 2002).

Z mechanizmu działania IChE wynika możliwość wywołania bradykardii, a co za tym idzie zwiększonego ryzyka omdleń i upadków. W związku z tym pacjenci powinni być rutynowo pytani o wcześniejsze występowanie omdleń i mieć badany puls. Należy ostrożnie łączyć IChE z innymi lekami, które spowalniają rytm serca, np. β -blokerami (Rowland *et al.*, 2007). Trzeba jednak podkreślić, że stosowanie IChE może być dla serca korzystne, zmniejsza bowiem ryzyko zawału mięśnia sercowego i śmierci (Nordström *et al.*, 2013).

Z uwagi na doniesienia wskazujące na możliwość wydłużenia odcinka QTc przez IChE należy unikać łączenia tych leków z innymi substancjami potencjalnie wydłużającymi odcinek QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne, antyhistaminowe (w tym hydroksyzyna), część antybiotyków, wybrane leki przeciwdepresyjne (np. leki trójcykliczne) i neuroleptyki. Jeśli stosowanie terapii skojarzonej z takimi lekami jest konieczne, warto wykonać badanie EKG.

Kolejne potencjalnie niebezpieczne działanie niepożądane to nasilenie duszności i wynikające z niego komplikacje u pacjentów z chorobą płuc. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma oskrzelowa należą do względnych przeciwwskazań stosowania IChE. W dużym badaniu obserwacyjnym nie odnotowano jednak zwiększonej liczby poważnych komplikacji płucnych u starszych osób przyjmujących IChE i chorujących na POChP (Stephenson *et al.*, 2012).

W randomizowanych badaniach dość często obserwowano brak apetytu i zmniejszenie masy ciała pacjentów, co może być niekorzystne rokowniczo. Zmniejszenie masy ciała występuje jednak w naturalnym przebiegu AD, dotyczy więc też chorych nieprzyjmujących IChE. Dane z badań randomizowanych odnoszące się do zmniejszenia masy ciała nie znajdują na szczęście potwierdzenia w dłuższych badaniach obserwacyjnych, w których nie zanotowano takiego efektu na poziomie populacyjnym (Droogsmas *et al.*, 2013; Gillette-Guyonnet *et al.*, 2005). Mimo to należy pamiętać

o potencjalnym działaniu anorektycznym IChE i regularnie badać masę ciała pacjentów.

Następnym objawem niepożądanym wynikającym z mechanizmu działania IChE jest nietrzymanie moczu. Pojawiły się doniesienia, że pacjenci przyjmujący te leki częściej mają przepisywane „leki na nietrzymanie moczu”. W istocie nietrzymanie moczu pojawia się u wielu osób wraz z rozwojem choroby, a ostatnie badanie nie potwierdziło wpływu IChE na częstość nietrzymania moczu w przypadku AD (Kröger *et al.*, 2015).

Do rzadszych działań niepożądanych należą zawroty i bóle głowy oraz poczucie ciągłego zmęczenia. Trzeba dodać, że omawiane leki mogą prowadzić do nasilenia objawów parkinsonowskich.

Objawy niepożądane wynikają nie tylko z mechanizmu działania leku, lecz także z drogi, którą jest on podawany. Większość IChE stosowanych w leczeniu AD podaje się drogą doustną, z wyjątkiem riwastygminy w postaci systemu transdermalnego (plastra). Podczas stosowania leku w tej drugiej postaci można spodziewać się miejscowych reakcji skórnych: zaczerwienienia, świądu, podrażnienia. Sposoby minimalizowania tych reakcji omówiono w informacji producenta. Zaleca się stosowanie plastra na skórze nieowłosionej, czystej, bez wcześniejszych podrażnień, zadrapań. Wskazana jest codzienna zmiana miejsca jego aplikacji.

Ocena skuteczności leczenia

Z dotychczasowych badań wynika, że skuteczność IChE dobrze jest oceniać w trzecim miesiącu przyjmowania leku. Jeśli po tym okresie ocenimy chorego jako dobrze odpowiadającego na farmakoterapię (poprawa w testach psychometrycznych lub poprawa behawioralna obserwowana przez opiekuna), oznacza to zwykle, że po 12 miesiącach leczenia nadal będą widoczne pozytywne efekty (Mossello *et al.*, 2004). Dobra odpowiedź kliniczna bywa definiowana jako poprawa o przynajmniej 2 punkty w skali MMSE. U części chorych pozytywny efekt terapii polega na zahamowaniu na jakiś czas klinicznej progresji choroby. Jeśli jednak po 3–6 miesiącach leczenia, przy maksymalnej, dobrze tolerowanej dawce, widzimy pogorszenie stanu psychicznego pacjenta, warto podjąć decyzję o zmianie leku. Istnieją prace wskazujące na celowość takiego postępowania w grupie IChE, gdy pierwszy wybrany lek zawiedzie, czyli okaże się nieskuteczny bądź źle tolerowany.

Warto podkreślić, iż zmiana punktacji w dowolnej skali klinicznej nie może być jedynym sposobem oceny efektywności leczenia. Zapewnieniu długoterminowego przyjmowania leku służy omawianie z opiekunem (i pacjentem) pragmatycznych efektów terapii, takich jak wpływ na zachowanie, sprawność i samodzielność. Opiekunowie często mają naturalną tendencję do „zapominania” o uciążliwych objawach, na które skarżyli się na początku (np. ciągłe pytanie o to samo, szukanie przedmiotów, niepokój ruchowy, dysforia), i skupiania się na ciągle obecnych problemach.

Ten mechanizm często prowadzi do przerywania terapii z powodu postrzeganej nieefektywności leczenia. Pomocne są dobre notatki lekarskie i prowadzenie przez opiekuna dzienniczka zachowań osoby chorej (najlepiej codziennie uzupełnianego).

Zamiana inhibitora na inny lek z tej samej grupy

Każdy IChE ma nieco inne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, zamiana jednego leku na inny z tej samej grupy terapeutycznej jest więc teoretycznie uzasadniona. W kilku badaniach oceniono, że prawie połowa chorych, którzy wcześniej nie zareagowali na leczenie jednym lekiem, odnosi korzyść po zastosowaniu innego (poprawa lub stabilizacja obrazu klinicznego). Jak zaobserwowano, brak skuteczności jednego leku nie wpływa na to, czy kolejny okaże się skuteczny. Co więcej, po zmianie obserwuje się też zmniejszenie działań niepożądanych (Gauthier *et al.*, 2003).

Szczególnym przypadkiem modyfikacji, którą można wprowadzić w przypadku riwastygminy, jest zamiana postaci doustnej na system transdermalny. Ograniczenie wahań stężeń leku we krwi wyraźnie poprawia tolerancję, a możliwość zastosowania wysokiej dawki 13,3 mg na dobę (odpowiadającej około 18 mg na dobę w postaci doustnej) przekłada się na lepszą skuteczność leczenia, zwłaszcza w późniejszym okresie choroby (Cummings *et al.*, 2012). Warto w tym miejscu dodać, że właściwy wybór postaci farmaceutycznej leku nierzadko poprawia współpracę w leczeniu. U pacjentów mających trudności z połykaniem i źle współpracujących przy przyjmowaniu leków doustnych można rozważyć podawanie alternatywnych postaci doustnych, takich jak płyn i tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej (forma ODT).

Długoterminowe leczenie inhibitorami

W większości państw, w tym w Polsce, IChE są zarejestrowane do leczenia otępienia w AD o nasileniu lekkim i umiarkowanym. W niektórych krajach (np. USA) donepezil uzyskał jednak rejestrację w otępieniu głębokim, co było związane z wprowadzaniem nowej dawki: 23 mg na dobę w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Podobną rejestrację uzyskał w ostatnim czasie system transdermalny riwastygminy.

Stan pacjentów przyjmujących leki z powodu AD stopniowo się pogarsza, w pewnym momencie osiągają oni poziom otępienia głębokiego. Wobec braku rejestracji leków do stosowania w zaawansowanym stadium choroby rodzi się pytanie: czy – i ewentualnie kiedy – powinno się odstawić lek? Z wielu badań wynika, że odstawianie IChE ze względu na kliniczno-psychometryczną progresję do otępienia o nasileniu znacznym jest działaniem nierozważnym (Hogan, 2014). Najlepsze dowody na efektywność w otępieniu o nasileniu znacznym dotyczą donepezilu,

zwłaszcza w wysokiej dawce (postać o przedłużonym działaniu) (Winblad *et al.*, 2006) i riwastygminy w postaci systemu transdermalnego, zwłaszcza w wysokiej dawce – 13,3 mg na dobę (Farlow *et al.*, 2013).

W retrospektywnym badaniu kohortowym zaobserwowano, że w grupie rezydentów domów opieki po odstawieniu IChE wyraźnie częściej pojawiały się zachowania agresywne i bezcelowa aktywność ruchowa. Ponadto chorzy ci spędzali znacznie mniej czasu, wykonując czynności sprawiające im przyjemność (Daiello *et al.*, 2009). Na korzyści wynikające z nieprzerywania leczenia donepezilem u osób w zaawansowanym stadium choroby wskazują też wyniki badania DOMINO-AD (Howard *et al.*, 2012).

Gdy otępienie się nasila, zasadne okazuje się dołączanie do IChE preparatu memantyny. Postępowanie takie może nie tylko zmniejszyć nasilenie dysfunkcji poznawczych, zredukować zaburzenia zachowania i usprawnić funkcjonowanie chorych, lecz także poprawić tolerancję leczenia wyższą dawką IChE (Olin *et al.*, 2010; Tariot *et al.*, 2004). Istnieją przesłanki, by sądzić, że terapia łączona może pozytywnie wpływać na naturalny przebieg choroby – przez spowalnianie tempa narastania deficytów w zakresie funkcji poznawczych i zmniejszanie ryzyka konieczności instytucjonalizacji chorych (Ghezzi *et al.*, 2013).

FARMAKOTERAPIA CHOROBY ALZHEIMERA OPARTA NA WPŁYWIE NA NEUROTRANSMITERY: MEMANTYNA

Memantyna, inhibitor receptora NMDA (N-metylo-D-asparagianu), jest zarejestrowana w leczeniu otępienia umiarkowanego i głębokiego.

Zaburzenia transmisji zależnej od glutaminianu są drugim, obok dysfunkcji cholinergiczej, proponowanym mechanizmem neurochemicznym istotnym w patogenezie otępienia. Glutaminian, zwłaszcza przez działanie na receptor NMDA, odgrywa istotną rolę w fizjologii uczenia się i tworzenia śladu pamięciowego. Nadmierna stymulacja receptorów NMDA może prowadzić do nadmiernego napływu wapnia do neuronów, a w konsekwencji do nieodwracalnego ich uszkodzenia w mechanizmie neurotoksyczności z pobudzenia. Obecnie uważa się, że podstawowy neurofizjologiczny mechanizm działania memantyny polega na redukowaniu „szumu informacyjnego” i wyodrębnianiu sygnałów ważnych (hipoteza opracowana przez polskiego neurochemika – prof. Danysza) (Danysz *et al.*, 2000).

W badaniach klinicznych u chorych z umiarkowanym i głębokim otępieniem wykazano skuteczność memantyny w porównaniu z placebo w zakresie takich domen, jak funkcje poznawcze, radzenie sobie w życiu codziennym czy problemy behawioralne (BPSD). Memantyna okazała się skuteczna i bezpieczna zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z IChE. Chociaż z badań klinicznych wynika, iż korzyści objawowe związane z podawaniem memantyny odnoszą głównie chorzy z otępieniem

od umiarkowanego do znacznie nasilonego, lek jest pospolicie stosowany w łagodnie nasilonych zespołach otępiennych czy łagodnych zaburzeniach poznawczych. W stanach tych nie przynosi jednak istotnych zmian ani w zakresie funkcji poznawczych, ani w zakresie towarzyszących objawów neuropsychiatrycznych. Nie ma też dużego wpływu na codzienne funkcjonowanie pacjentów (Schneider *et al.*, 2011). Również terapia łączona (memantyna oraz IChE), choć ma dobrze udokumentowaną skuteczność w leczeniu otępienia o nasileniu umiarkowanym do znacznego i znacznym, raczej nie przynosi objawowej poprawy w otępieniach o nasileniu lekkim.

Powszechne stosowanie leczenia memantyną na wczesnym etapie choroby prawdopodobnie wynika z przekonania lekarzy o możliwym działaniu memantyny jako leku modyfikującego naturalny przebieg otępienia w chorobie Alzheimera. Na podstawie obecnie dostępnego piśmiennictwa trudno jednoznacznie odpowiedzieć, czy taki efekt jest klinicznie istotny. Rezultaty badań obserwacyjnych mogą sugerować, iż stosowanie memantyny, również w mniej nasilonych stadiach otępienia, prowadzi potencjalnie do odroczenia takich zdarzeń w przebiegu choroby, jak utrata autonomii, potrzeba zapewnienia stałej opieki, umieszczenie w placówce opiekuńczej (Lachaine *et al.*, 2011). Te wyniki powinniśmy jednak traktować jako wstępne. Przed podjęciem leczenia memantyną poza wskazaniem rejestracyjnym zawsze należy dokładnie rozważyć „za” i „przeciw” oraz przedyskutować tę kwestię z chorym i opiekunem. Kluczowe w podejmowaniu ostatecznej decyzji jest uświadomienie sobie, pacjentowi i jego bliskim, że w otępieniu łagodnym memantyna raczej nie przyniesie szybko widocznego efektu objawowego, a jej zastosowanie może dać jedynie prawdopodobny i nie w pełni potwierdzony efekt modyfikujący naturalny przebieg choroby (Grossberg *et al.*, 2013). Rozmowa „uświadamiająca” z opiekunem jest konieczna do uzyskania współpracy w leczeniu. W przeciwnym razie zazwyczaj pojawia się przekonanie o zupełnej nieskuteczności leczenia i terapia zostaje przerwana.

Memantyna jest obecna na rynku polskim w postaci tabletek, tabletek rozpadających się w jamie ustnej i płynu. Dawka maksymalna to 20 mg na dobę. Czas połowicznego rozpadu wynosi około 70 godzin, lek można więc stosować raz na dobę.

Co ważne, memantyna to lek dobrze tolerowany. W badaniach randomizowanych częstość dyskontynuacji terapii była podobna jak w przypadku placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zawroty i bóle głowy, dezorientacja i zaparcia. Lek jest w 48% wydzielany w postaci niezmienionej przez nerki, możliwy jest też metabolizm wątrobowy. Memantyna praktycznie nie wykazuje interakcji, leki alkalinizujące mocz mogą jednak zmniejszać jej wydzielanie przez nerki. Zaleca się redukcję dawki u pacjentów ciężką niewydolnością nerek (Periclou *et al.*, 2006). Memantynę często stosuje się we wskazaniach pozarejestracyjnych (otępieniach innych niż AD).

Za poważny błąd należy uznać podawanie leku chorym z deficytami poznawczymi w przebiegu padaczki – może to prowadzić do nasilenia patologicznej aktywności bioelektrycznej mózgu i napadów.

INHIBITORY CHOLINESTERAZY WE WSKAZANIACH INNYCH NIŻ AD

Dość dobrze udokumentowano działanie inhibitorów acetylocholinesterazy w innych otępieniach, w których obecny jest ewidentny deficyt cholinergiczny, czyli w **otępieniu z ciałami Lewy'ego i otępieniu w chorobie Parkinsona**.

W opublikowanych badaniach wykazano poprawę w zakresie zarówno funkcji poznawczych (zwłaszcza w zakresie domen innych niż pamięć: uwagi czy tempa przetwarzania informacji), jak i funkcjonowania chorych w życiu codziennym (Schmitt *et al.*, 2010). Większość dostępnych danych dotyczy PDD, a tylko dwa randomizowane badania – DLB. W pierwszym badaniu nad zastosowaniem IChE w otępieniu z ciałami Lewy'ego wykorzystywano riwastygminę (Del Ser *et al.*, 2000), w drugim – donepezil (Mori *et al.*, 2012). Obserwacje kliniczne i dane z badań randomizowanych pokazują, że IChE nie tylko działają korzystnie w zakresie zaburzeń behawioralnych towarzyszących DLB i PDD, lecz także mogą być pomocne w leczeniu części zaburzeń behawioralnych (zwłaszcza halucynacji wzrokowych) u pacjentów z chorobą Parkinsona bez towarzyszącego otępienia (Goldman i Holden, 2014). Z rezultatów opublikowanej ostatnio metaanalizy wynika, że IChE są umiarkowanie skuteczne w leczeniu PDD, nie zwiększają ryzyka upadków i nie powodują istotnego pogorszenia w skalach oceniających sprawność ruchową.

Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo memantyny w PDD i DLB są mało przekonujące. Ostatnio opublikowano pierwsze badanie pokazujące skuteczność tego leku w zakresie poprawy uwagi i rozpoznawania (Wesnes *et al.*, 2015). We wcześniejszych badaniach randomizowanych kontrolowanych placebo nie wykazano istotnego wpływu na funkcje poznawcze. Potwierdzono natomiast dobrą tolerancję terapii, korzystny wpływ w globalnej ocenie oraz (w jednym z badań) redukcję nasilenia BPSD (Aarsland *et al.*, 2009; Emre *et al.*, 2010). Nie wiadomo, czy korzystne jest stosowanie u chorych z PDD lub DLB terapii łączonej, czyli inhibitora cholinesterazy wraz z memantyną.

Kolejną grupą otępień intensywnie badanych w kontekście ewentualnych korzyści ze stosowania IChE i memantyny są **otępienia na podłożu naczyniowym** (*vascular dementia*, VaD). To niezmiernie heterogeniczna grupa, obejmująca następstwa zarówno licznych udarów korowych, jak i pojedynczych udarów zlokalizowanych w „miejscach strategicznych”, a także rozsianych podkorowych zmian naczyniowych i genetycznie uwarunkowanych chorób naczyń OUN (CADASIL, CARASIL). W badaniach klinicznych brakuje odpowiednich narzędzi do oceny funkcji poznawczych. W wielu badaniach używano skal przygotowanych i walidowanych dla choroby Alzheimer, które nie uwzględniają

odrębności poszczególnych podtypów VaD od AD. Wyniki sugerują niewielki wpływ objawowy w zakresie funkcji poznawczych i zachęcają do stosowania niższych dawek (dotyczy to zwłaszcza badań z donepezilem) ze względu na problematyczną tolerancję dawek standardowych (Roman *et al.*, 2010). Nie ma natomiast – mimo relatywnie niewielu badań klinicznych – szczególnych wątpliwości co do skuteczności i tolerancji IChE w leczeniu chorych z otępieniem mieszanym (choroba Alzheimer i zmiany naczyniowe). W przypadku wszystkich inhibitorów wykazywano podobną skuteczność jak w leczeniu przypadków „czystego” otępienia alzheimerowskiego i dobrą tolerancję takiego działania.

CZYM SIĘ KIEROWAĆ PODZAS WYBORU LEKU?

Obecnie mamy w Polsce do dyspozycji trzy substancje wykorzystywane w leczeniu otępień: donepezil, memantynę i riwastygminę, dostępne na rynku od wielu lat. Wydawać by się mogło, że wobec tak niewielkiej liczby opcji trudno popełnić wiele istotnych błędów. Niestety, pomysłowość, skłonność do nonszalancji, brak refleksji (lekarzy, pacjentów i opiekunów) są nieograniczone i niejednokrotnie prowadzą do postępowania klinicznie nieuzasadnionego.

Zdarzają się chorzy przyjmujący jednocześnie dwa różne IChE „dla wzmocnienia efektu” lub dwa różne preparaty tego samego leku (np. jeden wypisany przez psychiatrę, drugi – przez neurologa). Spotyka się także rozpoczęcie leczenia IChE lub memantyną u osób z subiektywnymi zaburzeniami pamięci, bez cech klinicznych demencji. Problematyczne jest również nieinformowanie pacjentów i opiekunów o stosowaniu leczenia zarejestrowanego do leczenia AD. Chorzy i ich bliscy uważają zatem nierzadko, że mają do czynienia z nieszkodliwymi „lekami na pamięć”; traktują je podobnie jak tradycyjne środki prokognitywne, więc nie informują o nich lekarzy (kardiologów, pulmonologów, gastrologów), co może prowadzić do klinicznie istotnych problemów, np. do błędów w terapii bradyarytmii, obturacyjnych zaburzeń oddychania, zaostreń choroby wrzodowej. W wielu przypadkach pacjenci narażeni są na liczne interakcje wielu leków przyjmowanych jednocześnie.

Z analizy opublikowanych badań klinicznych wynikają oczywiste rekomendacje dotyczące stosowania „leków przeciwotępiennych” u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych o różnym nasileniu. Gdy mamy do czynienia z otępieniem o nasileniu lekkim, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie IChE; terapia łączona (IChE plus memantyna) nie przynosi korzyści objawowych. Zastosowanie memantyny w monoterapii powinno być zarezerwowane dla przypadków nietolerancji albo bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów.

W otępieniu o nasileniu od umiarkowanego do znacznego zaleca się terapię skojarzoną, wykorzystującą leki o różnych mechanizmach działania (IChE i memantyna).

Monoterapię memantyną można rozważyć, gdy rozpoznanie zostało ustalone w późnym stadium choroby i przewidujemy, że inhibitor nie przyniesie korzyści klinicznych bądź są przeciwwskazania bezwzględne do jego zastosowania.

W przypadku chorych, którzy z powodu innych chorób muszą przyjmować wiele leków, lepiej wybrać lek o mniejszym ryzyku interakcji, czyli riwastygminę.

Pojawiają się kontrowersje co do tego, czy istnieją tzw. profile kliniczne pacjentów – pewne charakterystyczne cechy stanu klinicznego, w którym reakcja na jeden z leków okazuje się lepsza. Biorąc pod uwagę dane z badań klinicznych, w AD, DLB i PDD u chorych z BPSD (pobudzeniem, psychozą) można spodziewać się względnie lepszej reakcji na riwastygminę, a u pacjentów z nasiloną apatią czy depresją – na donepezil.

Nie bez znaczenia jest postać farmaceutyczna leku. Gdy chory ma problemy z polykaniem, bardziej odpowiednie od tabletek (kapsulek) mogą się okazać leki w postaci ODT (dostępne są postaci rozpuszczalne w jamie ustnej wszystkich trzech leków), płyn (riwastygmina, memantyna) albo zastosowanie systemu transdermalnego (riwastygmina).

W przypadku pacjentów źle tolerujących doustne postaci IChE formułą z wyboru jest system transdermalny. Jego zastosowanie (do maksymalnej dawki 13,3 mg na dobę) trzeba rozważyć zawsze wtedy, gdy wyczerpuje się

efekt – wcześniej skutecznych i długo stosowanych – inhibitorów podawanych doustnie. Z powodów refundacyjnych plaster 13,3 mg na dobę można zastosować dopiero po sześciu miesiącach podawania plastra 9,5 mg na dobę. Postaci i dawkowanie IChE i memantyny zebrano w tab. 2.

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie inhibitorów cholinesterazy, a następnie memantyny do leczenia otępień (lata 90. XX wieku) stanowiło zdecydowany przełom kliniczny. Przez wiele lat medycyna nie dysponowała lekami o udowodnionej skuteczności w terapii zespołów otępiennych. Obecnie – po prawie 20 latach doświadczeń klinicznych – można spojrzeć na efekty działania IChE i memantyny z szerszej perspektywy.

Wiadomo, że skuteczność tych leków jest ograniczona i nie u wszystkich chorych wystąpią pozytywne rezultaty. Oprócz redukcji zaburzeń funkcji poznawczych istotny klinicznie jest wpływ leków na zaburzenia behawioralne i funkcjonowanie w życiu codziennym. W praktyce przekłada się to na odroczenie utraty autonomii pacjentów oraz ich instytucjonalizacji. Wiadomo, że racjonalnym postępowaniem jest rozpoczęcie terapii od inhibitora cholinesterazy i dołączanie memantyny, gdy nasilenie zespołu otępiennego osiągnie poziom umiarkowany. Wiadomo, że pomimo relatywnie dobrego profilu tolerancji należy

Parametry farmakokinetyczne	Riwastygmina IR p.o. 6 mg 2 razy dziennie	Riwastygmina – system transdermalny	Donepezil IR 10 mg 2 razy dziennie	Galantamina IR 12 mg 2 razy dziennie
Biodostępność, %	70	70–100	100	90
T _{max} , h	0,8–1,7	8,1	3–5	0,5–2,0
Objętość dystrybucji, l/kg	1,8–2,7	1,8–2,7	12	2,5
Okres półtrwania (T _{1/2})	0,6–2	N/A	50-70	5–7
Stężenie maksymalne (C _{max}), µg/l	18,8	7,9	95,9	84,7
Stężenie minimalne (C _{min}), µg/l	Prawie zerowe	3,5	86,9	29,0
Eliminacja	Nerki	Nerki	Wątroba	Wątroba

Tab. 1. Farmakokinetyka wybranych IChE (na podstawie: Gomolin et al., 2011)

Substancja czynna	Dostępna postać	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Co jaki czas podnosić dawkę	Sposób dawkowania
Donepezil	Tabletki Tabletki ODT	5 mg	10 mg (w Polsce)	Co 4–6 tygodni	1 raz na dobę
Riwastygmina	Tabletki Tabletki ODT Płyn	3 mg na dobę	12 mg	Co 4–12 tygodni	2 razy na dobę
	System transdermalny	4,6 mg na dobę	13,3 mg na dobę	Co 1–6 miesięcy	1 raz na dobę
Memantyna	Tabletki Tabletki ODT Płyn	5 mg na dobę	20 mg na dobę	1–2 tygodnie	1 lub 2 razy na dobę

Tab. 2. Leki zalecane w leczeniu choroby Alzheimera (zmodyfikowane na podstawie: Sobów, 2006)

zwracać uwagę na bezpieczeństwo kardiologiczne (bradykardia, inne zaburzenia rytmu, wydłużenie QTc), pulmonologiczne (zaostření POChP) czy gastroenterologiczne (zaostření choroby wrzodowej, nudności, biegunki). Wiadomo wreszcie, że memantyna nie przynosi korzyści objawowych w łagodnie nasilonych otepieniach – ani w monoterapii, ani w politerapii.

Nadal nie wiadomo jednak, czy IChE i memantyna wpływają na naturalny przebieg choroby i czy spowalniają przebieg AD. W obecnym stanie wiedzy więcej danych wskazuje na takie działanie w przypadku memantyny niż w przypadku IChE, chociaż istnieją dane, zgodnie z którymi inhibitory mogą wydłużać życie. Nie ma dowodów na to, by stosowanie obecnie dostępnych leków „przeciwotepiennych” okazywało się skuteczne w okresie łagodnych zaburzeń pamięci, a przyjmowanie donepezylu może być w tym stadium nawet szkodliwe.

Wciąż czekamy na leki zdolne nie tylko łagodzić objawy, lecz także zahamować lub odwrócić przebieg choroby.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo/Bibliography

Aarsland D, Ballard C, Walker Z *et al.*: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613–618.

Barcikowska M: Choroba Alzheimer. In: *Rozpoznawanie i leczenie otepień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otepień (IGERO 2006)*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 34–51.

Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B *et al.*: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–417.

Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ *et al.*: The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Curr Topics Med Chem* 2013; 13: 1745–1770.

Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A *et al.*: Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013; 382: 1507–1513.

Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F *et al.*: Recent data on the natural history of Alzheimer's disease: results from the REAL-FR Study. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 86–93.

Cummings J, Froelich L, Black SE *et al.*: Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 341–353.

Cummings JL, Koumaras B, Chen M *et al.*: Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 137–148.

Daiello LA, Ott BR, Lapane KL *et al.*: Effect of discontinuing cholinesterase inhibitor therapy on behavioral and mood symptoms in nursing home patients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 74–83.

Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ *et al.*: Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's

disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; 2: 85–97.

Davies P, Maloney AJ: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.

Del Ser T, McKeith I, Anand R *et al.*: Dementia with Lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1034–1045.

Droogsmas E, van Asselt DZ, van Steijn JH *et al.*: Effect of long-term treatment with galantamine on weight of patients with Alzheimer's dementia. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 461–465.

Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U *et al.*: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 969–977.

Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH *et al.*: A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 745–752.

Farlow MR, Lilly ML, ENA713 B352 Study Group: Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years. *BMC Geriatr* 2005; 5: 3.

Farlow MR, Miller ML, Pejovic V: Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 408–422.

Ferri CP, Prince M, Brayne C *et al.*: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.

Francis PT, Palmer AM, Snape M *et al.*: The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 137–147.

Gauthier S, Emre M, Farlow MR *et al.*: Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 707–714.

Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D: Disease-modifying drugs in Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1471–1478.

Gillette-Guyonnet S, Cortes F, Cantet C *et al.*: REAL-FR Group: Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: data from the French REAL-FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 69–73.

Goldman JG, Holden S: Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 281.

Gomolin IH, Smith C, Jeitner TM: Cholinesterase inhibitors: applying pharmacokinetics to clinical decision making. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 259–263.

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF *et al.*: The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2013; 27: 469–478.

Hogan DB: Long-term efficacy and toxicity of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2014; 59: 618–623.

Howard R, McShane R, Lindesay J *et al.*: Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893–903.

Jann MW, Shirley KL, Small GW: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 719–739.

Karran E, Merckan M, De Strooper B: The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 698–712.

Kröger E, Van Marum R, Souverein P *et al.*: Treatment with rivastigmine or galantamine and risk of urinary incontinence: results from a Dutch database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 276–285.

Lachaine J, Beauchemin C, Legault M *et al.*: Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 596–604.

Matthews FE, Arthur A, Barnes LE *et al.*: Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration: A two-decade

- comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013; 382: 1405–1412.
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012; 72: 41–52.
- Mossello E, Tonon E, Caleri V *et al.*: Effectiveness and safety of cholinesterase inhibitors in elderly subjects with Alzheimer's disease: a "real world" study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9): 297–307.
- Nordström P, Religa D, Wimo A *et al.*: The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2585–2591.
- Olazarán J, Reisberg B, Clare L *et al.*: Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 161–178.
- Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P *et al.*: Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32). *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 419–426.
- Periclou A, Ventura D, Rao N *et al.*: Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 134–143.
- Qaseem A, Snow V, Cross T Jr. *et al.*: Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370–378.
- Rafii MS, Walsh S, Little JT *et al.*: Alzheimer's Disease Cooperative Study: A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76: 1389–1394.
- Román GC, Salloway S, Black SE *et al.*: Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010; 41: 1213–1221.
- Rossor MN: Focal changes in Alzheimer's disease and cholinergic hypothesis. *Lancet* 1983; 2: 465.
- Rowland JP, Rigby J, Harper AC *et al.*: Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Adv Psychiatr Treat* 2007; 13: 178–184.
- Schmitt FA, Farlow MR, Meng X *et al.*: Efficacy of rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: 330–336.
- Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT *et al.*: Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 991–998.
- Sobów T: Terapia funkcji poznawczych w chorobie Alzheimer'a. In: *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otępień (IGERO 2006)*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 53–59.
- Stephenson A, Seitz DP, Fischer HD *et al.*: Cholinesterase inhibitors and adverse pulmonary events in older people with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant dementia: a population-based, cohort study. *Drugs Aging* 2012; 29: 213–223.
- Struble RG, Cork LC, Whitehouse PJ *et al.*: Cholinergic innervation in neuritic plaques. *Science* 1982; 216: 413–415.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg *et al.*: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
- Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C *et al.*: Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 46–54.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S *et al.*: Severe Alzheimer's Disease Study Group: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057–1065. (Erratum in: *Lancet* 2006; 367: 1980. *Lancet* 2006; 368: 1650).

IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Postępy Neuroimmunologii Klinicznej – Stwardnienie Rozsiane i Inne Choroby Demielinizacyjne”

Poznań, 22 maja 2015 r.

Serdecznie zapraszamy na IX Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Postępy Neuroimmunologii Klinicznej – Stwardnienie Rozsiane i Inne Choroby Demielinizacyjne”, która odbędzie się w dniu 22 maja 2015 roku i będzie forum wymiany doświadczeń w klinicznej neuroimmunologii.

Konferencja jest tak zaplanowana, aby przedstawić nowości dotyczące chorób neuroimmunologicznych – dziedziny, która rozwija się niezwykle dynamicznie. Będzie dotyczyć przede wszystkim diagnostyki i terapii stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Przeznaczona jest dla **neurologów, neuropediatrów oraz lekarzy rodzinnych**.

Wysoki poziom merytoryczny gwarantują znakomici wykładowcy.

Liczba miejsc jest ograniczona.

Więcej informacji na stronie: www.neuroim2015.pl