

Inhibitory cholinesterazy i memantyna: racjonalne wybory czy intuicja?

Cholinesterase inhibitors and memantine: evidence or intuition driven choices?

Tomasz Sobów¹, Monika Ponichtera-Kasprzykowska^{1,2}, Krzysztof Pękała¹

¹ Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Studium Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Łodzi



Tomasz Sobów
Profesor w Zakładzie Psychologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, psychiatra, kierownik Oddziału Psychogeriatricznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Najważniejsze zainteresowania badawcze obejmują choroby neurozwyrodnieniowe, zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym oraz w przebiegu chorób somatycznych. Pasje pozafachowe: muzyka, języki indoeuropejskie, sen i nicnierobienie. Największa radość ostatnich lat: 50 słów na określenie śniegu zaśpiewane przez Kate Bush. Ostatecznie niespełnione marzenia: lot Concordem i osobiste poznanie Steve'a Jobsa.

STRESZCZENIE

Objawowe preparaty do leczenia otępienia w chorobie Alzheimera: inhibitory cholinesterazy (IChE) i memantyna, są dostępne od wielu lat i traktowane przez lekarzy jako dobrze znane (lekarze oceniają siebie jako doświadczonych w ich stosowaniu), przez przemysł farmaceutyczny zaś jako środki dojrzałe i niewymagające istotnych działań promocyjnych czy edukacyjnych. W badaniach klinicznych potwierdzono ich umiarkowaną skuteczność w zakresie wpływu na funkcje poznawcze, objawy behawioralne oraz funkcjonowanie chorych. Kontrowersyjne pozostaje natomiast to, czy leki te wpływają na naturalny przebieg procesu neurozwyrodnieniowego. W artykule omówiono kliniczne zastosowania IChE i memantyny oraz obecne zalecenia dotyczące ich wyboru w codziennej praktyce klinicznej. Uwzględniono ponadto aktualne rekomendacje dotyczące zasad zamiany terapii (na inny inhibitor) oraz konieczne środki ostrożności (przeciwwskazania, interakcje lekowe).

Słowa kluczowe: inhibitory cholinesterazy, memantyna, choroba Alzheimera, otępienie, leczenie, praktyka kliniczna

NAJWAŻNIEJSZE

W łagodnych zaburzeniach otępiennych leczeniem z wyboru są inhibitory cholinesterazy. W zaburzeniach otępiennych od umiarkowanych do ciężkich rekomendowana jest terapia łączona z memantyną i inhibitorami cholinesterazy.

HIGHLIGHTS

In mild dementia, treatment of choice is to use cholinesterase inhibitors. In moderate to severe dementia, combination therapy with memantine and cholinesterase inhibitors is recommended.

ABSTRACT

Symptomatic drugs to treat dementia in the course of Alzheimer's disease (cholinesterase inhibitors) have been present on the markets for many years now. Physicians consider these drugs as well known and often perceive themselves as experienced in their use, while pharmaceutical industry treat them as „mature” products that need no special attention. In clinical trial moderate efficacy of these drugs have been confirmed considering cognition, behavioral disturbances and activities of daily living. The impact on the natural course of the disease-specific neurodegenerative process remains, however, controversial. In the current paper clinical use of cholinesterase inhibitors and memantine as well as recommendations for their choice in practice are critically discussed. Moreover, recommendations considering drug switching (within cholinesterase inhibitors class) and obligatory precautions (contraindications, drug interactions) are taken into account.

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

Współczesne postępowanie terapeutyczne w otępieniach, w tym najczęściej występującym – chorobie Alzheimera (AD), polega na wdrożeniu szeregu strategii nefarmakologicznych dążących do optymalnego funkcjonowania chorych i ich rodzin [1, 2] oraz farmakoterapii zmierzającej do usprawnienia poznawczego [3, 4] oraz redukcji nasilenia objawów behawioralnych [5]. Dostępne leki stosowane do poprawy funkcji poznawczych są obecnie oparte na paradygmacie wyrównywania deficytów (**inhibitory cholinesterazy – IChE**) lub modulowania (**memantyna**) neurotransmisji [6]. Leki te z racji długoletniej obecności na rynku mają status dojrzałych produktów farmaceutycznych. Skutkuje to, poza relatywnie niewielkim zaangażowaniem producentów w edukację, przekonaniem lekarzy o dobrej znajomości tych leków i skłonnością do eksperymentowania ze wskazaniami klinicznymi. Zjawisko to dotyczy po prostu leków obecnych długo na rynku. O ile, dla przykładu, leki przeciwpsychotyczne II generacji są stosowane głównie w zarejestrowanych wskazaniach (schizofrenii, chorobie afektywnej dwubiegunowej), o tyle klasyczne neuroleptyki, pomimo wątpliwych danych z literatury fachowej, są powszechnie używane w wielu innych wskazaniach, a wiedzę o ich efektywności lekarze czerpią raczej z doświadczenia niż z lektury tekstów naukowych. W przypadku IChE i memantyny obserwujemy podobne zjawisko, a wobec coraz niższych cen tych leków (nawet przy braku stuprocentowej odpłatności) jest wielce prawdopodobne, że będzie ono przybierać na sile. W pracy omówimy podstawowe dane farmakologiczne i przesłanki stosowania w różnych wskazaniach IChE i memantyny oraz podejmiemy próbę przedyskutowania klinicznych aspektów ich stosowania. Szczególną uwagę zwrócimy na kliniczne predykatory wyboru spośród leków dostępnych w Polsce. Mamy nadzieję, że artykuł okaże się pomocny w dokonywaniu racjonalnych wyborów w róż-

nych sytuacjach klinicznych oraz zapobieganiu podejmowania nieprzemysłanych i potencjalnie szkodliwych decyzji terapeutycznych.

FARMAKOTERAPIA AD OPARTA NA WPŁYWIE NA NEUROTRANSMITERY: INHIBITORY CHOLINESTERAZY

Odkrycie deficytu przekąźnictwa cholinergicznego [6–8] doprowadziło, po odrzuceniu innych możliwych strategii (np. stosowania prekursorów ACh), do przetestowania w warunkach badań klinicznych i następczego wprowadzenia na rynki 5 inhibitorów cholinesterazy (IChE): nie stosowanej obecnie takryny, niedostępnych w Polsce galantaminy (posiada rejestrację w Europie i USA, producent wycofał się z polskiego rynku z powodu nieuzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej) i hupercyny A (zarejestrowanej w Chinach, w USA jako suplement diety) oraz stosowanych w Polsce (zarejestrowanych w większości krajów) donepezylu i riwastygminy [9] (podstawowe dane dotyczące farmakologii IChE zestawiono w tabeli 1).

Pierwszy lek z tej grupy, takryna, stosunkowo szybko wyszedł z powszechnego użycia z powodu hepatotoksyczności (wymóg monitorowania funkcji wątroby), konieczności podawania 4 razy na dobę oraz częstej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Galantamina, pomimo odmiennego mechanizmu działania (jest IChE, ale też allosterycznym modulatorem receptora nikotynowego), nigdy nie zdobyła dużej popularności i jest wprawdzie obecna na rynkach, ale jej sprzedaż jest znikoma (z wyjątkiem Francji, postać SR). Hupercyna A została zarejestrowana tylko w Chinach, w innych krajach (w tym USA) jest dostępna tylko jako suplement diety; przyczyn niepowodzenia hupercyny można upatrywać w niskiej jakości opublikowanych badań klinicz-

Tabela 1. Właściwości farmakologiczne zarejestrowanych IChE.

Lek	Takryna	Donepezil	Riwastygmina	Galantamina	Hupercyna A
Rodzaj inhibicji	odwracalny	odwracalny	pseudonieodwracalny	odwracalny	odwracalny
Metabolizm/usuwanie	enzymy wątrobowe	enzymy wątrobowe	enzym docelowy/nerki	enzymy wątrobowe	enzymy wątrobowe
Okres półtrwania	ok. 3 h	ok. 70 h	ok. 1,5 h (postać doustna)	ok. 6 h	ok. 5 h
Dostępne postacie farmaceutyczne	doustne (tabletki)	doustne (tabletki, tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej, tabletki SR)	doustne (tabletki, płyn), system transdermalny (plastry)	doustne (tabletki, tabletki SR)	tabletki, iniekcje (w leczeniu miastonii)
Liczba dawek na dobę	4	1	2 (postaci doustne), 1 (system transdermalny)	2 (1 w postaci SR)	2
Zakres stosowanych dawek	początkowo 4 × 10 mg, maksymalnie 4 × 40 mg	5–10 mg/24 h (23 mg w postaci SR)	początkowo 2 × 1,5 mg, maksymalnie 2 × 6 mg (postaci doustne), początkowo 4,6 mg, maksymalnie 13,3 mg (system transdermalny)	początkowo 2 × 4 mg, maksymalnie 2 × 12 mg (tabletki), początkowo 8 mg, maksymalnie 24 mg (postać SR)	100–400 µg (w dwóch dawkach podzielonych), w leczeniu zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem – 60 µg/24 h

nych i braku wyraźnych różnic w porównaniu z innymi lekami z tej grupy [10].

Zwyczajnie inhibitory, donepezil i riwastygmina, wypadły podobnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W większości badań krótkoterminowych (6-miesięcznych) obserwowano poprawę w kluczowej skali do oceny funkcji poznawczych (70-punktowa skala ADAS-cog), na poziomie 3–5 punktów (w porównaniu z placebo), co warto odczytywać w kontekście przeciętnego pogarszania się tego wyniku na poziomie 4–10 punktów rocznie u nieleczonych [11, 12]. Podkreślić warto, że globalny wpływ IChE na funkcje poznawcze u chorych z AD bywał kwestionowany, a podkreślano przede wszystkim znaczną heterogeniczność odpowiedzi klinicznej (realną widoczną korzyść odnosi 30–50% chorych), problematyczną metodologię badań klinicznych (zwłaszcza wielokrotne testowanie bez odpowiednich poprawek) oraz trudności w przeniesieniu na warunki kliniczne wyników badań na wysoko selekcionowanych populacjach chorych [13]. W badaniach klinicznych udokumentowano poza wpływem na funkcje poznawcze

(oceniane psychometrycznie oraz w skalach do oceny globalnego efektu leczenia) także korzystny efekt w zakresie codziennego funkcjonowania [14] oraz objawów neuropsychiatrycznych (m.in. pobudzenie i inne zaburzenia zachowania, psychozy, depresja i dysforia, zaburzenia snu) towarzyszących AD [15, 16]. Istnieje bardzo niewiele badań bezpośrednio porównujących ze sobą inhibitory w kontrolowanych warunkach, dostępne badania zaś są, niestety, metodologicznie słabe i często przygotowywane były tak, aby udowodnić przewagę jednego z leków (np. szybkie forsowanie dawkowania, co skutkowało większą liczbą działań niepożądanych dla riwastygminy w porównaniu z donepezilem). Zarówno z randomizowanych, kontrolowanych, jak i z otwartych, bezpośrednich (ang. *head-to-head*) porównań IChE trudno wyciągać jednoznaczne wnioski o przewadze któregośkolwiek z leków [17, 18]. Praktyczny aspekt mają natomiast prace wskazujące na celowość wypróbowania innego leku z tej grupy, w sytuacji gdy pierwszy wybrany zawiedzie jako nieskuteczny bądź źle tolerowany. Z badań tych wynikają też praktyczne rekomendacje [19, 20] (tab. 2).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące zamiany inhibitorów cholinesterazy.

Powód zamiany	Zalecenia
Nietolerancja	Zamiana potencjalnie uzasadniona. Inny IChE powinno się włączać dopiero po całkowitym ustąpieniu działań niepożądanych wywołanych poprzednim lekiem z tej grupy i po okresie wystarczającym do całkowitej jego eliminacji z organizmu (ok. 3 dni dla riwastygminy i galantaminy, ok. 10 dni dla donepezilu).
Brak efektywności	Zamiana potencjalnie uzasadniona. Można jej dokonać z dnia na dzień, do rozważenia szybsze niż standardowe podnoszenie dawki nowego leku.
Wyczerpywanie się efektu po długim okresie skuteczności	Zamiana zwykle nieuzasadniona. Można rozważyć zastosowanie riwastygminy w postaci systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg, po wcześniejszym wprowadzeniu tego leku w tej postaci w dawkach niższych.

W większości krajów, w tym w Polsce, IChE są zarejestrowane do leczenia otępienia w AD o nasileniu lekkim i umiarkowanym [21]. Z wielu badań wynika jednak, że odstawianie IChE z powodu kliniczno-psychofizycznej progresji do otępienia o nasileniu znacznym jest działaniem nierozważnym [21], a najlepsze dowody na efektywność w otępieniu o nasileniu znacznym dotyczą donepezilu, zwłaszcza w wysokiej dawce (postać o przedłużonym działaniu) [22, 23], oraz riwastygminy w postaci systemu transdermalnego, zwłaszcza w wysokiej dawce (13,3 mg/24 h) [24]. Za zasadne uważa się także dołączanie do IChE w fazie otępienia umiarkowanego (i w bardziej nasilonych stadiach) preparatu memantyny [7, 25]. Postępowanie takie nie tylko może zmniejszyć nasilenie dysfunkcji poznawczych, ale też wpłynąć korzystnie na zaburzenia zachowania i funkcjonowanie chorych. Istnieją również przesłanki, aby sądzić, że terapia łączona może wpływać korzystnie na naturalny przebieg choroby, redukując tempo narastania deficytów w zakresie funkcji poznawczych oraz zmniejszając ryzyko konieczności podejmowania decyzji o instytucjonalizacji chorych [21, 25, 26].

FARMAKOTERAPIA AD OPARTA NA WPŁYWIE NA NEUROTRANSMITERY: MEMANTYNA

Dysfunkcja w zakresie transmisji glutaminergicznej jest drugim obok cholinergicznej 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 zaś stymulacja receptorów NMDA prowadzić może w mechanizmie neurotoksyczności z pobudzenia do nieodwra-

calnego uszkodzenia neuronów i śmierci komórkowej. Obecnie uważa się, że podstawowy neurofizjologiczny mechanizm działania memantyny polega na redukowaniu szumu informacyjnego i wyodrębnianiu sygnałów informacyjnie ważnych (hipoteza opracowana przez polskiego neurochemika prof. Danysza) [27, 28]. Badania kliniczne wskazują, że z terapii memantyną korzyści w zakresie objawów odnoszą głównie chorzy z otępieniem nasilonym od umiarkowanego do znacznego [29], a jej stosowanie w łagodnie nasilonych otępieniach nie przynosi istotnych zmian ani w zakresie funkcji poznawczych, ani towarzyszących objawów neuropsychiatrycznych czy w funkcjonowaniu chorych [30]. Terapia łączona (memantyna + inhibitor cholinesterazy) ma dobrze udokumentowaną skuteczność w leczeniu otępienia o nasileniu od umiarkowanego do znacznego, a raczej nie przynosi objawowej poprawy w otępieniach o nasileniu lekkim [25, 31, 32]. Pomimo tak wyraźnego braku wynikających z badań przesłanek stosowania memantyny w łagodnie nasilonych otępieniach jest ona pospolicie stosowana w takich przypadkach, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z inhibitorem cholinesterazy [25]. Taka praktyka prawdopodobnie wynika z przekonania lekarzy o możliwym wpływie stosowania memantyny jako leku modyfikującego naturalny przebieg otępienia w chorobie Alzheimera. Co do rzeczywistej obecności i klinicznej istotności takiego efektu trudno się jednoznacznie wypowiedzieć. Wyniki badań obserwacyjnych w istocie zdają się sugerować, że stosowanie memantyny (nawet w mniej nasilonych stadiach otępienia) może się wiązać z odroczeniem takich niekorzystnych zdarzeń w przebiegu choroby, jak utrata autonomii i związana z nią potrzeba zapewnienia stałej opieki czy umieszczenia w placówce opiekuńczej [33, 34]. Wyniki te należy jednak traktować jako wstępne i przy podejmowaniu

decyzji o włączeniu memantyny w mniej zaawansowanych postaciach otępienia nie tylko rozważać starannie za i przeciw, ale też przedyskutować je z chorym (i jego rodziną). Wydaje się, że kluczowe w podejmowaniu decyzji o takim postępowaniu jest uświadomienie sobie, choremu i jego bliskim, że w otępieniu o nasileniu lekkim memantyna raczej nie przyniesie efektu objawowego, a jej wykorzystanie niesie jedynie prawdopodobny i nie w pełni potwierdzony efekt modyfikujący naturalny przebieg choroby [25, 35, 36].

DONEPEZIL, RIWASTYGMINA I MEMANTYNA W INNYCH NIŻ CHOROBA ALZHEIMERA WSKAZANIACH

Zastosowanie IChE jest udokumentowane najlepiej w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych w **otępieniu z ciałami Lewy'ego** (DLB, *dementia with Lewy bodies*) i **otępieniu w chorobie Parkinsona** (PDD, *Parkinson's disease dementia*). W opublikowanych badaniach wykazano poprawę w zakresie funkcji poznawczych (zwłaszcza w zakresie innych niż pamięć domen, takich jak uwaga czy tempo przetwarzania informacji) oraz funkcjonowania chorych [37]. Większość dostępnych danych dotyczy PDD [37], a tylko jedno randomizowane badanie DLB (z wykorzystaniem riwastygminy) [38]. Obserwacje kliniczne i dane z badań randomizowanych pokazują ponadto, że IChE działają korzystnie w zakresie zaburzeń behawioralnych towarzyszących DLB i PDD i mogą być pomocne w leczeniu niektórych zaburzeń behawioralnych (zwłaszcza halucynacji) u chorych z chorobą Parkinsona i bez otępienia [37, 39]. Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo memantyny w PDD/DLB są mało przekonujące. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach nie wykazano istotnego wpływu na funkcje poznawcze, obserwowano natomiast dobrą tolerancję oraz korzystny wpływ w ocenie globalnej oraz (w jednym z badań) w zakresie wpływu na objawy neuropsychiatryczne [40, 41]. Nie wiadomo, czy korzystne jest stosowanie u chorych z PDD/DLB terapii łączonej: inhibitor cholinesterazy + memantyna [39].

Drugą grupą otępień intensywnie badanych w aspekcie ewentualnych korzyści ze stosowania inhibitorów cholinesterazy czy memantyny są **otępienia na podłożu naczyniowym** (VaD, *vascular dementia*). Podstawowym problemem z VaD jest znaczna heterogeniczność tej grupy. Pod tym terminem mieszczą się przecież zarówno następstwa licznych udarów korowych, pojedynczego udaru zlokalizowanego strategicznie, rozsiaanych podkorowych zmian naczyniowych czy też genetycznie uwarunkowane choroby naczyń OUN, takie jak CADASIL

czy CARASIL. Problematyczny jest również sposób oceny funkcji poznawczych, w wielu badaniach bowiem używano narzędzi przygotowanych i walidowanych dla choroby Alzheimera i nieuwzględniających odrębności poszczególnych podtypów VaD od AD. Wyniki tych badań sugerują niewielki wpływ objawowy w zakresie funkcji poznawczych oraz zachęcają do stosowania niższych dawek (zwłaszcza badania z donepezilem) ze względu na problematyczną tolerancję dawek standardowych [42]. Nie ma natomiast, pomimo relatywnie niewielu badań klinicznych, szczególnych wątpliwości co do skuteczności i tolerancji IChE w leczeniu chorych z otępieniem mieszanym (choroba Alzheimera + zmiany naczyniowe). W przypadku wszystkich inhibitorów wykazywano podobną skuteczność, co w leczeniu przypadków czystego otępienia alzheimerowskiego i dobrą tolerancję takiego działania.

WYBÓR LEKU: PRZESŁANKI KLINICZNE I PRAGMATYCZNE

Wydawać by się mogło, że mając do dyspozycji zaledwie trzy leki (donepezil, riwastygmina, memantyna), trudno popuścić wodze fantazji czy popełnić zbyt wiele oczywistych błędów. Niestety, pomysłowość i często brak refleksji, zarówno zlecających terapię lekarzy, jak i pacjentów, są w praktyce nieograniczone i prowadzą niejednokrotnie do postępowania klinicznie nieuzasadnionego (np. jednoczesne zlecenie dwóch IChE dla wzmocnienia efektu albo włączanie IChE i memantyny u osoby z subiektywnymi skargami na pamięć w nadziei na „zatrzymanie Alzheimera”) lub groźnego (nieprzestrzeganie przeciwwskazań czy niedostrzeganie potencjalnie niebezpiecznych interakcji lekowych, por. tabela 3).

Z badań klinicznych wynikają dosyć oczywiste rekomendacje ogólne dotyczące stosowania IChE i memantyny u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych o różnym nasileniu. W otępieniu o nasileniu lekkim postępowaniem z wyboru jest stosowanie IChE; stosowanie w tym stadium choroby terapii łączonej nie przynosi korzyści objawowych, stosowanie zaś samej memantyny powinno być zarezerwowane dla przypadków nietolerancji lub bezwzględnych przeciwwskazań do IChE. W otępieniu o nasileniu od umiarkowanego do znacznego zaleca się terapię łączoną. Monoterapię memantyną można rozważyć, gdy diagnoza została postawiona w zaawansowanym stadium choroby i przewidujemy, że IChE nie przyniesie korzyści klinicznych.

U chorych leczonych wieloma lekami, ze względu na brak interakcji farmakokinetycznych poprzez wątrobo-

Tabela 3. Przeciwwskazania i istotne klinicznie interakcje lekowe donepezilu, riwastygminy i memantyny.

Lek	Najważniejsze przeciwwskazania	Potencjalnie groźne interakcje lekowe
Donepezil	blok przedsionkowo-zatokowy, zespół chorego węzła, bradykardia zatokowa, niekontrolowana astma oskrzelowa/ obturacyjna choroba płuc, zaostrzona choroba wrzodowa żołądka	farmakodynamiczne: leki cholinomimetyczne przechodzące przez barierę krew–mózg (biperiden, pridinol), β -blokery (ryzyko bradykardii), tramadol (ryzyko napadów drgawkowych), bupropion (ryzyko napadów drgawkowych) farmakokinetyczne: wzrost metabolizmu donepezilu i redukcja efektywności (karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina, rifampicyna), hamowanie metabolizmu i potencjalne działania toksyczne (ketokonazol i, w mniejszym stopniu, inne leki z tej grupy, chinidyna, erytromycyna, fluoksetyna) inne: kwas acetylosalicylowy/NLPZ (ryzyko zaostrzenia choroby wrzodowej).
Riwastygmina	jak donepezil	farmakodynamiczne i z kwasem acetylosalicylowym/NLPZ: jak w przypadku donepezilu brak interakcji farmakokinetycznych związanych z wątrobowym układem cytochromalnym, możliwe wzrosty stężeń leków metabolizowanych z udziałem osoczowej butyrylocholinesterazy (np. diazepam).
Memantyna	padaczka	farmakodynamiczne: amantadyna i dekstrometorfan (ryzyko psychozy); bupropion i inne leki obniżające próg drgawkowy (ryzyko napadów padaczkowych) farmakokinetyczne: zwiększenie stężenia leków wydalanych nerkowo przez ten sam układ transportowy, co memantyna/amantadyna (chinidyna, prokainamid, nikotyna, ranitydyna, cymetydyna), zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazdu. Uwaga: leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa, agoniści receptora dopaminowego, leki antycholinergiczne) mogą działać silniej i wymagać redukcji dawki.

wy system cytochromalny lepszym wyborem jest riwastygmina.

Istnieją kontrowersje co do tzw. profilu klinicznego pacjenta lepiej reagującego na leczenie jednym z inhibitorów. Wziąwszy pod uwagę dane z badań klinicznych, można się spodziewać względnie lepszej reakcji na riwastygminę chorych z nasilonymi zaburzeniami zachowania (pobudzeniem, halucynacjami), a na donepezil chorych z nasiloną apatią.

Przy wyborze leku warto wziąć pod uwagę postać farmaceutyczną. Dla chorych z trudnościami w polykaniu odpowiedniejszą formacją niż tabletki czy kapsułki mogą być leki w postaci ODT, płynu lub zastosowanie systemu transdermalnego. Dla chorych z objawami nietolerancji postaci doustnych postacią z wyboru jest system transdermalny. Zastosowanie takiego systemu (do maksymalnej dawki 13,3 mg/24 h) powinno się także rozważyć, gdy obserwuje się wyczerpywanie się efektu

wcześniej długo stosowanych i skutecznych inhibitorów podawanych doustnie.

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie do leczenia otępień inhibitorów cholinesterazy i później memantyny stanowiło niewątpliwie przełom kliniczny. Z sytuacji, gdy nie dysponowaliśmy żadnymi lekami o udokumentowanej skuteczności objawowej, przeszliśmy do sytuacji nowej jakościowo. Dziś, po kilkunastu latach doświadczeń klinicznych możemy spojrzeć na kliniczną skuteczność IChE i memantyny z szerszej perspektywy. Co wiemy na pewno? Wiemy, że leki te w ograniczonym zakresie i nie u wszystkich leczonych przynoszą efekt objawowy. Dotyczy on nie tylko dysfunkcji poznawczej, ale też objawów behawioralnych (w tym psychotycznych) i funkcjonowania. Wiemy, że racjonalne jest rozpoczynanie terapii od inhibitora cholinesterazy i dołączanie memantyny, gdy nasilenie choroby osiągnie poziom umiarkowany. Wiemy, że wprawdzie

tolerancja IChE jest generalnie dobra, ale jednak trzeba zwracać uwagę na możliwe problemy kardiologiczne (bradykardia, inne zaburzenia rytmu), pulmonologiczne (zaostření POChP) czy gastroenterologiczne (zaostření choroby wrzodowej czy nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego). Wiemy wreszcie, że stosowanie memantyny nie przynosi korzyści objawowych w łagodnie nasilonych otępieniach, zarówno w monoterapii, jak i w politerapii.

Czego nie wiemy? Najgorętsze pytanie stawiane od wielu lat brzmi: Czy IChE i memantyna wpływają na naturalny przebieg choroby? Czy leki te spowalniają przebieg AD? W obecnym stanie wiedzy więcej danych wskazuje na takie działanie w przypadku memantyny niż IChE. Inna wątpliwość dotycząca stosowania dostępnych dzisiaj leków to, czy należy je włączać w fazach przedklinicznych, w stadium łagodnych zaburzeń poznawczych. Z nielicznych badań można wysnuć wniosek, że ani inhibitory cholinesterazy (negatywne wyniki badań), ani memantyna (brak opublikowanych wyników badań) nie przynoszą korzyści (w rozumieniu łagodzenia objawów, ale też progresji do otępienia) osobom z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [46, 47].

Wreszcie pytanie na przyszłość: Czy inhibitory cholinesterazy/memantyna utrzymają swoją użyteczność w najbliższych latach, w których możemy się spodziewać wielu prób wdrożenia leczenia nastawionego nie na modyfikację neuroprzekaznictwa, ale na wpływ na proces patogenetyczny (dziś w rozumieniu kaskady amyloidowej) [48–50]?

PIŚMIENNICTWO

1. Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T. Overview of non-pharmacological interventions for dementia and principles of brain-activating rehabilitation. *Psychogeriatrics* 2010; 10: 206-13.
2. Dorenlot P. Démence et interventions non médicamenteuses: revue critique, bilan et perspectives. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006; 4: 135-44.
3. Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 339-57.
4. Raina P, Santaguida P, Ismail A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-97.
5. Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs* 2010; 24: 729-39.
6. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1397-409.
7. Francis PT. The Interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2005; 10: 6-9.
8. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-9.
9. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120: 388-97.
10. Li J, Wu HM, Zhou RL et al. Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD005592.
11. Bond M, Rogers G, Peters J et al. 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.
12. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 211-25.
13. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321-7.
14. Hansen HA, Gartlehner G, Lohr KN et al. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2007; 24: 155-67.
15. Campbell N, Ayub A, Boustani MA et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 719-28.
16. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 813024.
17. Takeda A, Loveman E, Clegg A et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 17-28.
18. Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 389-403.
19. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 372-8.
20. Sadowsky C, Perez JA, Bouchard RW et al. Switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: 51-60.
21. Sobów T. Farmakoterapia zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimer'a. W: *Diagnostyka i leczenie otępień*. Reko-

- mendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Warszawa 2012
22. Cummings J, Jones R, Wilkinson D et al. Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 843-51.
 23. Farlow MR, Salloway S, Tariot P et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010; 32: 1234-51.
 24. 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: 745-52.
 25. Sobow T. Combination treatments in Alzheimer's disease: risks and benefits. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 693-702.
 26. Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 326-31.
 27. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis of mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000; 2: 85-97.
 28. Flirski M, Sobow M. Memantyna – strategia glutaminergiczna w leczeniu choroby Alzheimera. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 3-4: 177-86.
 29. Herrmann N, Li A, Lanctot K. Memantine in dementia: review of the current evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 787-800.
 30. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 991-8.
 31. Muayqil T, Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2012; 2: 546-72.
 32. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012; 2: e000917.
 33. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008; 22: 209-21.
 34. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(6): 600-7.
 35. Roundtree SD, Atri A, Lopez O et al. Effectiveness of anti-dementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 338-45.
 36. Riordan KC, Hoffman Snyder CR, Wellik KE et al. Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: a critically appraised topic. *Neurologist* 2011; 17: 121-3.
 37. Rolinski M, Fox C, Maidment I et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD006504.
 38. McKeith I, Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356(9247): 2031-6.
 39. Hindle JV. The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson's disease patient. *J Neural Transm* 2013; 120: 649-53.
 40. 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(7):613-8.
 41. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al., 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 969-77.
 42. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 782-92.
 43. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S; GAL-INT-6 Study Group. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(1-2): 29-34.
 44. Potkin SG, Alva G, Gunay I et al. A pilot study evaluating the efficacy and safety of rivastigmine in patients with mixed dementia. *Drugs Aging* 2006; 23(3): 241-9.
 45. Rockwood K, Mitnitski A, Black SE et al., VASPECT study investigators. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(4): 564-71.
 46. Sobów T, Kłoszewska I. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41(1): 13-21.
 47. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD009132.
 48. Jiang T, Yu JT, Tan L. Novel disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(3): 475-92.
 49. Honig LS, Boyd CD. Treatment of Alzheimer's Disease: Current Management and Experimental Therapeutics. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2013; 2(3): 174-181.
 50. Misra S, Medhi B. Drug development status for Alzheimer's disease: present scenario. *Neurol Sci* 2013; 34: 831-9.

Adres do korespondencji:

Tomasz Sobów
 Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 90-425 Łódź, ul. Sterlinga 5
 e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl