

## Praca poglądowa Review

MARCIN FLIRSKI, TOMASZ SOBÓW

### Memantyna i inhibitory cholinesteraz: terapia skojarzona choroby Alzheimera

#### *Memantine and cholinesterase inhibitors: combination therapy in Alzheimer's disease*

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

#### STRESZCZENIE

Pomimo istotnego postępu w badaniach naukowych, choroba Alzheimera (*AD – Alzheimer's disease*) pozostaje chorobą nieuleczalną, o postępującym przebiegu. Dostępne obecnie metody leczenia mają charakter objawowy, są skoncentrowane na próbach kompensacji typowych dla AD zmian neuroprzebiegowych. Spośród wszystkich propozycji politerapii AD, kombinacja memantyny i inhibitora cholinesterazy (ChEI) pozostaje zestawem zdecydowanie najdokładniej przebadanym, z największą liczbą dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania. W badaniach krótkoterminowych dołączenie memantyny do uprzednio stosowanego leczenia ChEI (zwłaszcza donepezilu lub riwastygminy) istotnie korzystnie wpływało na sprawność poznawczą, komunikacyjną, nasilenie zaburzeń zachowania i codzienną samodzielność chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD. Znacznie mniej przekonujące są czysto objawowe efekty terapii łączonej u chorych we wczesnej fazie choroby, jednak – mimo braku jednoznacznie potwierdzonych korzyści – jest to praktyka dość powszechna. Prawdopodobnie wynika to z oczekiwanego wpływu „neuroprotektynowego”, co pozwoliłoby na korzystną modyfikację naturalnego przebiegu choroby, zwłaszcza przy odpowiednio wczesnym rozpoczęciu leczenia. Dane z długoterminowych badań otwartych pozwalają przypuszczać, że oczekiwania te nie są bezpodstawne, zarówno w aspekcie spowolnienia tempa progresji czysto objawowej, jak i odroczenia konieczności umieszczenia podopiecznego w placówce opiekuńczej. Trzeba jednak pamiętać, że memantyna jest w Polsce zarejestrowana do stosowania wyłącznie w umiarkowanym i głębokim stadium AD. W porównaniu z monoterapią ChEI, leczenie skojarzone może także zmniejszyć poczucie obciążenia opieką, jest postępowaniem całkowicie bezpiecznym (często poprawiającym nawet tolerancję samego ChEI) oraz ekonomicznie uzasadnionym.

#### SUMMARY

In spite of ongoing research, Alzheimer's disease (AD) remains an incurable disorder with a progressive course. Currently available treatment methods are mainly symptomatic, aimed at counteracting AD-related neurotransmitter changes. Among the potential combination therapies for AD, the largest body of evidence points to the concomitant use of a cholinesterase inhibitor (ChEI) and memantine. In short-term trials adding memantine to a previously administered ChEI (donepezil or rivastigmine) resulted in a significant improvement in cognitive functions, language, behavior and activities of daily living of moderate-to-severe AD patients, compared to ChEI monotherapy. The symptomatic benefits of combination therapy in earlier disease stages are dubious, administering it is nevertheless a common practice. The putative neuroprotective effects of memantine, potentially modifying the natural course of AD, particularly with early enough treatment initiation, might encourage physicians to use the combined treatment strategy even in mild AD. The results of long-term open-label studies prove that memantine-ChEI therapy can slow down the symptomatic progression of AD (both in terms of cognition and functional skills), delay nursing home placement, and significantly alleviate caregiver burden. However, one has to bear in mind that in Poland memantine use is approved only in moderate and severe AD. Combination therapy is perfectly safe, often even minimizing the risk of adverse effects associated with ChEI use. Its cost-effectiveness has also been consequently demonstrated.

---

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, leczenie, memantyna, inhibitory cholinesteraz

**Key words:** Alzheimer's disease, treatment, memantine, cholinesterase inhibitors, combination therapy

---

## WSTĘP

Choroba Alzheimerera (*AD – Alzheimer's disease*) to nieodwracalny proces neurozwyrodnieniowy, u podłoża którego leżą zanik neuronów oraz odkładanie się w mózgu patologicznych złogów białkowych. AD jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną otępienia – postępującego upośledzenia sprawności intelektualnej, typowego zwłaszcza dla osób w wieku podeszłym, które prowadzi do istotnego pogorszenia codziennego funkcjonowania, narastającej niesprawności i niesamodzielności. Rozpoznanie to stawia się w ponad 50% przypadków otępień w ogóle (Lobo i wsp., 2000), odsetek ten rośnie wraz z wiekiem, tak, że wśród chorych powyżej 70. roku życia stanowi już około 70% (Plassman i wsp., 2007). Kilkunastomilionowa rzesza pacjentów z AD i znacznie liczniejsza grupa osób zaangażowanych w sprawowanie nad nimi pieczy stanowi ogromne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej i opieki społecznej, również w kontekście nakładów finansowych – w 2008 roku w Stanach Zjednoczonych bezpośrednio i pośrednio koszty opieki nad osobami otępiętymi osiągnęły pobudzającą wyobraźnię wartość 148 miliardów dolarów (2008 Alzheimer's disease facts & figures). W kontekście prognoz demograficznych, przewidujących dalsze starzenie się społeczeństw i związany z tym wielokrotny wzrost rozpowszechnienia otępień, nie powinien budzić zdziwienia ogrom oczekiwań związanych z praktycznymi możliwościami prewencji, leczenia czy choćby opóźnienia wystąpienia AD.

Pomimo istotnego postępu w badaniach nad czynnikami ryzyka, genetyką, biologią molekularną i neurochemią AD, jest to niestety wciąż choroba nieuleczalna o nieodwracalnie progresywnym przebiegu. Dostępne obecnie metody leczenia, skoncentrowane na próbach kompensacji typowych dla AD zmian neuroprzekaznikowych, mają charakter objawowy, ich potencjalny wpływ na naturalny przebieg choroby pozostaje wciąż przedmiotem wielu kontrowersji. Jedyne strategie farmakoterapii AD o przekonująco udowodnionej skuteczności obejmują stosowanie inhibitorów cholinesteraz (*ChEI – cholinesterase inhibitors*) i memantyny.

## INHIBITORY CHOLINESTERAZ

W mózgach chorych na AD stwierdza się deficyty transmisji w większości układów neuroprzekaznikowych, jednak powszechnie akceptowana, choć niepozbawiona kontrowersji, tzw. hipoteza cholinergiczna AD przypisuje kluczową rolę acetylocholiny, wiążąc wystąpienie objawów klinicznych i ich nasile-

nie ze stopniem destrukcji układu cholinergicznego i wtórnymi zaburzeniami transmisji cholinergicznego (Francis i wsp., 1999). Przełomem w leczeniu AD, zainspirowanym przez powyższą koncepcję, stało się wprowadzenie leków z grupy ChEI, hamujących aktywność enzymu odpowiedzialnego za katabolizm acetylocholiny w szczeliny synaptycznej. Jest to więc swoista terapia „uzupełniająca”, analogiczna do stosowania preparatów lewodopy w chorobie Parkinsona. W Polsce zarejestrowane są trzy preparaty z tej grupy: donepezyl, galantamina i riwastygmina. ChEI uważa się za leki pierwszego wyboru w leczeniu AD, o czym najlepiej świadczy powszechność ich stosowania – we Włoszech są przepisywane 90% chorych z AD, leczonych w ośrodkach alzheimerowskich (Frisoni i wsp., 2007). Skuteczność i bezpieczeństwo ChEI w AD została udowodniona w ponad 25 poprawnych metodologicznie badaniach klinicznych (badania randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą (*RCT – randomized controlled trial*) oraz jednoznacznie potwierdzona w ich metaanalizie (Hansen i wsp., 2008). Aby realistycznie ocenić ich rzeczywistą wartość terapeutyczną trzeba jednak pamiętać, że istotna statystycznie przewaga ChEI nad placebo wykazywana w RCT nie zawsze przekłada się na ich skuteczność w codziennej praktyce u konkretnego chorego. Odsetek chorych, u których pod wpływem ChEI stwierdza się istotną klinicznie poprawę w większości doniesień waha się między 25 a 50% (średnio 34%), niezależnie od ocenianego preparatu (Giacobini, 2000). Nie wyklucza to oczywiście możliwości uzyskania u większej liczby chorych mniej spektakularnych korzyści odroczonej, o charakterze złagodzenia przebiegu choroby. Dla porządku należy również przypomnieć, że ChEI są w Polsce zarejestrowane do leczenia wyłącznie łagodnych i średnio zaawansowanych stadiów AD.

## MEMANTYNA

W przebiegu AD dochodzi do degeneracji wielu różnych układów neuroprzekaznikowych. Poza uszkodzeniem układu cholinergicznego, wyjątkowo istotną rolę w kaskadzie procesów patogenetycznych przypisuje się dysfunkcji glutaminianergicznej. Glutaminian pełni istotną rolę w fizjologicznych procesach uczenia się i tworzenia śladu pamięciowego, głównie w mechanizmie tzw. zjawiska długoterminowego wzmacniania (*LTP – long-term potentiation*). Nadmierna stymulacja glutaminianergicznych receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginianowych) jest przyczyną śmierci neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności (toksyczności z nadmierne-

go pobudzenia), co prowadzi do narastania zmian zwyrodnieniowych w OUN. Nadmiar glutaminianu wywiera również swoiście niekorzystny wpływ na procesy pamięciowe w mechanizmie tzw. "szumu informacyjnego" (Parsons i wsp., 2007). Memantyna jest antagonistą receptora NMDA, z którym wiąże się niekompetytywnie, ze średnią siłą. Dzięki wyraźnej zależności od potencjału i szybkiej kinetyce łączenia się i dysocjacji od receptora NMDA memantyna normalizuje jego funkcjonowanie – zapobiega skutkom nadmiernego pobudzenia glutaminianem w warunkach patologicznych, nie blokując całkowicie aktywności fizjologicznej (Parsons i wsp., 2007).

Pierwsze próby kliniczne z memantyną przeprowadzono w grupie chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD. Poza jednym wyjątkiem (van Dyck i wsp., 2007), memantyna okazała się w tym wskazaniu istotnie skuteczniejsza niż placebo, zarówno w monoterapii (Winblad i Poritis, 1999; Reisberg i wsp., 2003), jak i w skojarzeniu z ChEI – donepezilem (Tariot i wsp., 2004). Ze względu na sprzeczne wyniki badań niemożliwa jest, jak dotąd, jednoznaczna ocena przydatności memantyny w łagodnym stadium AD (Peskind i wsp., 2006; Bakchine i Loft, 2008; Porsteinsson i wsp., 2008), z tego powodu lek ten nie posiada również oficjalnej rejestracji do stosowania w tej grupie chorych. Dodatkowe analizy *post hoc*, zestawiające wszystkie przeprowadzone wcześniej RCT, dowiodły korzystnego wpływu memantyny nie tylko na sprawność funkcji poznawczych (Emre i wsp., 2008; Mecocci i wsp., 2009), ale także na funkcje językowe (Ferris i wsp., 2009), nasilenie zaburzeń zachowania (zwłaszcza pobudzenia i agresji) (Gauthier i wsp., 2008; Grossberg i wsp., 2009) oraz zachowanie autonomii i samodzielności w zakresie codziennych czynności (Winblad i wsp., 2010). Wszystkie te zalety stosowania memantyny u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami AD zostały również potwierdzone w rygorystycznej procedurze metaanalitycznej (Doody i wsp., 2007; Winblad i wsp., 2007; Maidment i wsp., 2008) oraz w zazwyczaj bardzo konserwatywnej i ostrożnej opinii recenzentów Cochrane Database (McShane i wsp., 2006). Narazenie na objawy niepożądane związane z używaniem memantyny jest porównywalne z placebo (Farlow i wsp., 2008) i mniejsze niż w przypadku ChEI (Jones, 2010).

## LECZENIE SKOJARZONE MEMANTYNA – CHEI

Wyniki licznych badań dowodzą, że jednoczesne stosowanie memantyny i ChEI staje się w praktyce klinicznej coraz popularniejsze. Wśród prawie 5300 francuskich pacjentów leczonych memantyną, ponad

50% równocześnie przyjmowało jakiś preparat ChEI (Vidal i wsp., 2008). Co ciekawe, terapia skojarzona nie jest stosowana – zgodnie z oficjalną rejestracją i danymi z badań klinicznych – wyłącznie u chorych w bardziej zaawansowanych stadiach AD. W różnych grupach badanych stosowano ją u około połowy pacjentów w początkowym etapie AD (Froelich i wsp., 2009; Schneider i wsp., 2011), a nawet u od ok. 10% (Weinstein i wsp., 2009; Schneider i wsp., 2011) do aż 40% (!) (Roberts i wsp., 2010) chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*MCI – mild cognitive impairment*), u których nawet monoterapia ChEI nie jest rekomendowana, ze względu na duże wątpliwości co do skuteczności i znacznie zwiększone ryzyko objawów niepożądanych (Sobów i Kłoszewska, 2007).

### Leczenie skojarzone: przesłanki biologiczne

Niezależnie od swojego podstawowego (opisanego powyżej) neuroprzekaźnikowego mechanizmu działania, zarówno ChEI, jak i memantyna podejrzewane są o wpływ na procesy bezpośrednio związane z typowymi dla AD zmianami patologicznymi, między innymi amyloidogenezę, fosforylację białka tau, aktywację apoptozy i aktywność mikrogleju. Udowodniono toksyczny wpływ elementów kaskady amyloidowej na neuroprzekaźnictwo, prowadzący do wyjątkowo niekorzystnej konstelacji niedoczynności cholinergicznej i nadczynności glutaminianergicznej (Parsons i wsp., 2007; Pakaski i Kalman, 2008). Stosowanie ChEI może zmniejszać nasilenie amyloidogenezы poprzez korzystne oddziaływanie na metabolizm białka prekursorowego amyloidu (APP), memantyna może natomiast przeciwdziałać niekorzystnym konsekwencjom nadmiernej aktywności receptorów NMDA. Leki z obu grup wykazują również działanie przeciwzapalne (Parsons i wsp., 2007; Pepeu i Giovannini, 2009). Co więcej, memantyna prawdopodobnie zmniejsza nasilenie nadmiernej fosforylacji białka tau (Degerman Gunnarsson i wsp., 2007). Pomimo tych neuroprotekcyjnych mechanizmów, które powinny modyfikować naturalny przebieg choroby, wpływ leczenia objawowego na istotne klinicznie spowolnienie progresji AD nie jest wyjątkowo przekonująco udokumentowany (więcej jest danych na pozytywny wpływ leczenia na konsekwencje samej AD niż na zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia u chorych z MCI) (Rountree i wsp., 2009; Shanks i wsp., 2009).

Niezależnie od wspólnych, potencjalnie neuroprotekcyjnych mechanizmów działania ChEI i memantyny, dane z badań eksperymentalnych sugerują, że układy cholinergiczny i glutaminianergiczny mogą wzajemnie na siebie oddziaływać, a poddanie tych interakcji modulacji farmakologicznej może korzyst-

nie wpływać na stan chorych z AD. Niepożądanym efektem stosowania ChEI u zwierząt doświadczalnych było zwiększenie aktywności neuronów glutaminianergicznych i stężenia glutaminianu (w wyniku pobudzenia modulujących receptorów cholinergicznymi znajdujących się na ich powierzchni); równoczesne podawanie memantyny powinno zablokować ten mechanizm (Danysz i wsp., 2000). Z kolei acetylocholina może wchodzić w bezpośrednie interakcje z receptorem NMDA, hamując jego aktywność elektryczną (Flores-Hernandez i wsp., 2009). Te przedkliniczne obserwacje komplementarnych oddziaływań ChEI i memantyny stanowią dodatkowe uzasadnienie równoczesnego ich stosowania. Z drugiej strony, memantyna, poza receptorami NMDA, z dużą siłą blokuje również receptory nikotynowe  $\alpha 7$  w mózgu szczurów (Aracava i wsp., 2005). Według niektórych badaczy, może to poddawać w wątpliwość racjonalność leczenia skojarzonego z ChEI, zwłaszcza z galantaminą, silnym allosterycznym modulatorem receptora nikotynowego  $\alpha 7$ . Dokładna analiza danych z licznych badań podstawowych wydaje się jednak dowodzić, że u ludzi mechanizm ten nie ma żadnego klinicznego znaczenia, a jego siła jest znacznie mniejsza niż podstawowego oddziaływania na receptor NMDA (i znacznie mniejsza niż u zwierząt) (Parsons i wsp., 2007). Poza hipotetycznym synergistycznym wpływem na objawy AD, dodanie memantyny – poprzez jej blokujący wpływ na receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub> – mogłoby również zmniejszać ryzyko objawów niepożądanych żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem ChEI. Ten nietypowy mechanizm farmakodynamiczny miałby też odpowiadać za potencjalnie przeciwdepresyjne działanie memantyny (Ramnes i wsp., 2008).

### **Leczenie skojarzone: bezpieczeństwo**

Memantyna nie jest metabolizowana przez wątrobowy układ enzymatyczny cytochromu P450, nie powinna więc wchodzić w żadne farmakokinetyczne interakcje z ChEI. Te teoretyczne przypuszczenia zostały potwierdzone w badaniach *in vivo* z donepezilem (Periclou i wsp., 2004), galantaminą (Yao i wsp., 2005) i riwastygminą (Shua-Haim i wsp., 2008) – memantyna nie zmieniała stężenia żadnego z tych leków i *vice versa*. W badaniach klinicznych, oceniających skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią ChEI, odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu objawów niepożądanych był podobny w obu grupach (Porsteinsson i wsp., 2008) lub istotnie faworyzował terapię łączoną (7,4% w grupie memantyna-ChEI *vs* 12,4% w grupie ChEI) (Tariot i wsp., 2004). W żadnym z badań nie obserwowano różnic między grupami w zakresie wpływu

na wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe czy zapis EKG. W RCT, do którego włączano chorych w łagodnym i umiarkowanym stadium AD, szczególnie profil zdarzeń niepożądanych był porównywalny (Porsteinsson i wsp., 2008). Wśród chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD, stosowanie leczenia skojarzonego wiązało się z większym ryzykiem dezorientacji (choć jej nasilenie, uporczywość i konsekwencje były znacznie łagodniejsze niż w grupie placebo) i bólów głowy, zmniejszało natomiast narażenie na biegunki, nudności i nie trzymanie kału (Tariot i wsp., 2004). Potwierdzeniem doskonałego profilu tolerancji kombinacji memantyna-ChEI są również wyniki RCT z galantaminą (Peters i wsp., 2009) oraz badań otwartych z riwastygminą, zarówno w postaci kapsułek (Dantoine i wsp., 2006; Riepe i wsp., 2006; Olin i wsp., 2010), jak i systemu transdermalnego (Farlow i wsp., 2010). Co więcej, ryzyko nudności i wymiotów w grupie chorych przyjmujących 6-12 mg riwastygminy (w kapsułkach) w połączeniu z memantyną było dwukrotnie niższe niż w grupie monoterapii ChEI (Olin i wsp., 2010), co można tłumaczyć opisanym powyżej antagonizmem memantyny w stosunku do receptorów 5-HT<sub>3</sub> (Ramnes i wsp., 2008).

### **Leczenie skojarzone: skuteczność w badaniach krótkoterminowych**

Krótkoterminowa skuteczność strategii polegającej na dołączeniu memantyny do stosowanego wcześniej leczenia inhibitorem cholinesterazy była oceniana w trzech RCT (Tariot i wsp., 2004; Porsteinsson i wsp., 2008; Peters i wsp., 2009). W badaniu Tariota i wsp. uczestniczyło 404 chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD, przyjmujących stabilne dawki donepezilu. Poza tym, kryterium włączenia było uzyskanie w teście Mini Mental State Examination (MMSE) wyniku między 5 i 14 punktów. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej memantynę (w dawkach do 20 mg/dobę) lub placebo, badanie trwało 24 tygodnie. Podstawowymi kryteriami pomiaru skuteczności leczenia były skale oceniające sprawność funkcji poznawczych (SIB) oraz niezależność w zakresie codziennych czynności (ADCS-ADL<sub>19</sub>), dodatkowo wykorzystywano również narzędzia do oceny „ogólnego wrażenia” (CIBIC-plus), a także nasilenia zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych (NPI i BGP). We wszystkich wykorzystywanych skalach zaobserwowano statystycznie istotne korzyści dołączenia memantyny (w porównaniu z grupą placebo). Badanie Tariota i wsp. (2004) poddano następnie licznym dodatkowym analizom *post hoc*. W kontekście wpływu na zachowanie, terapia kombinowana okazała się istotnie redukować nasilenie takich objawowych kategorii

skali NPI jak pobudzenie/agresja, drażliwość/chwiejność emocjonalna oraz zaburzenia odżywiania/apetytu (Cummings i wsp., 2006). U pacjentów, którzy nie wykazywali objawów pobudzenia/agresji na początku badania, stosowanie memantyny istotnie opóźniło ich pojawienie się, wydłużając okres relatywnie mniejszego obciążenia opieką. Leczenie skojarzone wpływało również korzystnie na samodzielność chorych w zakresie czynności codziennych, dotyczyło to zwłaszcza ubierania się i dbania o siebie, mycia się i korzystania z toalety, konwersacji, oglądania telewizji i możliwości bycia pozostawionym samemu przez opiekuna (Feldman i wsp., 2006). Dołączenie memantyny poprawiało również istotnie sprawność funkcji poznawczych chorych, zarówno w zakresie pamięci, funkcji językowych, jak i prakcji (Schmitt i wsp., 2006). W kolejnej analizie *post hoc* wykazano, że w zależności od sposobu zdefiniowania odpowiedzi na leczenie, parametr NNT (*number needed to treat* – liczba chorych, która musi być poddana terapii, aby u co najmniej jednego wystąpiła tak zdefiniowana „odpowiedź”) dla terapii łączonej wynosił od 6 do 20 (van Dyck i wsp., 2006). Wreszcie, w analizie efektywności kosztowej udowodniono, że łączne stosowanie memantyny z donepezilem istotnie ograniczało całkowite koszty opieki, poza licznymi zaletami klinicznymi leczenie skojarzone okazało się więc również uzasadnione ekonomicznie (Weycker i wsp., 2007).

W innym RCT, skuteczność dołączania memantyny (20 mg raz dziennie) do ChEI oceniano przez 24 tygodnie w grupie 433 chorych z łagodnym i umiarkowanym zaawansowaniem AD (rekrutowano chorych z wynikami MMSE w przedziale 10-22 punkty) (Porsteinsson, 2008). Stosowano podobny do poprzedniego badania zestaw narzędzi, z wyjątkiem podstawowej skali do oceny funkcji poznawczych (ADAS-Cog zamiast SIB). W przeciwieństwie do zakończonego pełnym sukcesem badania Tariota i wsp., w żadnej z wykorzystywanych skal nie wykazano istotnej przewagi leczenia skojarzonego nad grupą placebo. Przyczyny tak dużych rozbieżności między oboma RCT nie są do końca jasne. Decydujące znaczenie wydają się mieć różnice średniego nasilenia choroby w obu grupach badanych (w monoterapii, memantyna również wypadła gorzej u chorych we wczesnym okresie choroby), choć nie można także wykluczyć wpływu doboru narzędzi badawczych (ADAS-Cog zamiast SIB), czy wreszcie potencjalnego znaczenia podstawowego leczenia ChEI (donepezil *versus* jakikolwiek ChEI) (Tariot i wsp., 2004; Porsteinsson i wsp., 2008). W najpóźniej opublikowanym RCT, także kombinacja memantyny z galantaminą nie okazała się skuteczniejsza od monoterapii u chorych w łagod-

niejszych stadiach AD (Peters i wsp., 2009). Z kolei w krótkoterminowych badaniach otwartych, dzięki dołączeniu memantyny do riwastygminy obserwowano istotną klinicznie poprawę zarówno w grupie 95 chorych w łagodnej i umiarkowanej AD (MMSE między 10 i 20) (Riepe i wsp., 2006), jak i wśród 86 chorych w umiarkowanym i głębokim stadium (MMSE <18 punktów), nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie ChEI (Dantoine i wsp., 2006). W obu badaniach leczenie skojarzone stosowano przez 12 tygodni.

Podsumowując wyniki badań krótkoterminowych, dołączanie memantyny do stosowanej wcześniej monoterapii ChEI jest szczególnie uzasadnione u chorych w bardziej zaawansowanych etapach AD. Lepszym pomysłem wydaje się wybór donepezilu lub riwastygminy niż galantaminy.

### **Leczenie skojarzone: skuteczność w badaniach długoterminowych**

Randomizowane badania kliniczne, z użyciem placebo i podwójnie ślepą próbą uważa się – ze względu na ich doskonałość metodologiczną – za podstawowe źródło informacji w medycynie opartej na faktach. Coraz częściej podnosi się jednak argument, że rygorystyczne kryteria selekcji do tego typu badań, eliminowanie chorych z chorobami towarzyszącymi, przyjmujących liczne inne leki doprowadza do sytuacji, w której typowy uczestnik takiego RCT jest całkowicie nieporównywalny z przeciętnym pacjentem spotykanym w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto, procedura RCT wymusza i kontroluje również regularność przyjmowania badanego leku, z czym też „z życia wzięci” chorzy mają często duże kłopoty. RCT są również zazwyczaj z konieczności badaniami krótkoterminowymi, przeprowadzanie długich badań z wykorzystaniem placebo w razie dostępności metod leczenia o udowodnionej skuteczności uważane jest za nieetyczne. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, nie powinno się dyskwalifikować innych źródeł wiedzy medycznej, zwłaszcza długich badań otwartych na dużych populacjach pacjentów z mniej selektywnymi kryteriami włączania (badania te oceniają tzw. *effectiveness*, a nie *efficacy*, jak w przypadku RCT). Jest to szczególnie istotne w przypadku metod leczenia, które miałyby działać nie tylko objawowo, ale również modyfikować naturalny przebieg choroby. Potwierdzenie klinicznej istotności neuroprotektynnych właściwości memantyny wymagałoby znacznie więcej czasu niż długość przeciętnego RCT, zwłaszcza u chorych we wczesnym etapie choroby (a właśnie taka populacja ma największe szanse, aby z tej potencjalnej neuroprotekcji skorzystać).

W ostatnich latach opublikowano dwa długoterminowe badania obserwacyjne, zasługujące na szersze omówienie. Atri i wsp. (2008) poddali ocenie grupę 382 chorych z AD, których podzielono na 3 grupy: leczonych kombinacją memantyny i ChEI (n=116), monoterapią ChEI (n=122) i nieotrzymujących żadnej farmakoterapii („standardowa opieka”, n=144). Wizyty kontrolne odbywały się co 6 miesięcy, oceniano sprawność funkcji poznawczych przy pomocy skali BDS oraz funkcjonowanie pacjentów przy pomocy skali ADL Weintrauba. Średni czas obserwacji wynosił 30 miesięcy, średni skumulowany czas leczenia – 22 miesiące. Tempo progresji choroby w obu analizowanych aspektach było zdecydowanie najwolniejsze u chorych otrzymujących leczenie skojarzone, przebieg był wyraźnie stabilniejszy nie tylko w odniesieniu do osób nieleczonych, ale także w porównaniu z monoterapią ChEI. Warto podkreślić, że przewaga stosowania kombinacji memantyna-ChEI była wraz z długością trwania leczenia coraz wyraźniejsza. W drugim z badań obserwacyjnych, Lopez i wsp. (2009) również próbowali udowodnić modyfikację naturalnego przebiegu AD pod wpływem leczenia, obrali jednak zupełnie inną strategię. Zamiast analizowania zmian wyników w skalach klinicznych zwrócili uwagę na dwa tzw. twarde punkty końcowe wykorzystywane w badaniach nad otępieniami: czas do umieszczenia w placówce opiekuńczej i czas do zgonu. Grupa badawcza liczyła 943 chorych z AD (średni wynik w skali MMSE około 18 punktów), leczonych kombinacją memantyna-ChEI (n=140), monoterapią ChEI (n=387) lub nieprzyjmujących leków z tych grup (n=416). Minimalny okres obserwacji wynosił 1 rok, przeciętnie było to jednak aż 5 lat. W porównaniu zarówno z grupą nieleczoną, jak i z monoterapią ChEI, u pacjentów stosujących leczenie skojarzone ryzyko umieszczenia w domu opieki było najbardziej odroczone, nie obserwowano natomiast wpływu leczenia na długość życia. Co więcej, grupę stosującą terapię kombinowaną charakteryzowało najmniejsze zapotrzebowanie na równoczesne stosowanie leków uspokajających i nasennych, z kolei chorzy nieleczeni prokognitywnie częściej wymagali podania leku przeciwpsychotycznego. W kolejnym opublikowanym niedawno hiszpańskim badaniu obserwacyjnym, do którego włączono 1235 chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD, po 12 miesiącach udziału w badaniu skojarzone leczenie memantyną i ChEI było związane z istotnie mniejszym poczuciem obciążenia opieką (mierzonym skalą ZCBS); podobny efekt obserwowano u opiekunów pacjentów leczonych memantyną w monoterapii, nie wykazano go natomiast w grupie przyjmującej wyłącznie ChEI (Aguera-Ortiz i wsp., 2010).

## PODSUMOWANIE

Spośród wszystkich propozycji skojarzonego leczenia choroby Alzheimera, kombinacja memantyny i inhibitora cholinesterazy pozostaje zestawem zdecydowanie najdokładniej przebadanym (badania podsumowano w tabeli 1.), z największą liczbą dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania. W badaniach krótkoterminowych, dołączenie memantyny do uprzednio stosowanego leczenia ChEI (zwłaszcza donepezilem lub riwastygminą) istotnie korzystnie wpływało na sprawność poznawczą, komunikacyjną, nasilenie zaburzeń zachowania i codzienną samodzielność chorych w umiarkowanym i głębokim stadium AD. Znacznie mniej przekonujące są czysto objawowe efekty terapii kombinowanej u chorych we wczesnej fazie choroby, jednak – mimo braku jednoznacznie potwierdzonych korzyści – jest to praktyka dość powszechna. Prawdopodobnie wynika to z oczekiwanego wpływu „neuroprotektynowego”, co pozwoliłoby na korzystną modyfikację naturalnego przebiegu choroby, zwłaszcza przy odpowiednio wczesnym rozpoczęciu leczenia (być może nawet w okresie przedklinicznym). Dane z długoterminowych badań otwartych pozwalają przypuszczać, że oczekiwania te nie są bezpodstawne, zarówno w aspekcie spowolnienia tempa progresji czysto objawowej, jak i odroczenia konieczności umieszczenia podopiecznego w placówce opiekuńczej. Niezależnie od tego, trzeba jednak pamiętać, że memantyna jest w Polsce zarejestrowana do stosowania wyłącznie w umiarkowanym i głębokim stadium AD. W porównaniu z monoterapią ChEI, leczenie skojarzone może także zmniejszyć poczucie obciążenia opieką. Potwierdzono również jednoznacznie, że dołączenie memantyny do ChEI jest postępowaniem całkowicie bezpiecznym (często poprawiającym nawet tolerancję samego ChEI) oraz ekonomicznie uzasadnionym.

### Wykaz stosowanych skrótów

AD – Alzheimer’s disease; ADAS-Cog- Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-ADL – Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale; ADL – activities of daily living; BDS – Blessed Dementia Scale; BGP – Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients; ChEI – cholinesterase inhibitor; CIBIC-Plus – Clinician’s Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input; MMSE – Mini Mental State Examination; NMDA – N-metylo-D-asparaginian; NNT – number needed to treat; NPI – Neuropsychiatric Inventory; RCT – randomized controlled trial; SIB – Severe Impairment Battery; ZCBS – Zarit Caregiver Burden Scale.

**Tabela 1.** Badania kliniczne kombinacji inhibitor cholinesterazy-memantyna w chorobie Alzheimerera

Badanie	Opis	Główne wyniki
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>		
Tariot i wsp.'2004	Umiarkowane i głębokie stadium AD, 24 tyg., MEM + DPZ <i>vs</i> DPZ	Korzystny wpływ na sprawność poznawczą, zachowanie, funkcjonowanie
Porsteinsson i wsp.'2008	Łagodne i umiarkowane stadium AD, 24 tyg., MEM + ChEI <i>vs</i> ChEI	Brak przewagi leczenia skojarzonego nad monoterapią ChEI
Peters i wsp.'2009	Łagodne i umiarkowane stadium AD, MEM + GAL <i>vs</i> GAL	
<b>Krótkoterminowe badania otwarte</b>		
Dantoine i wsp.'2006	Łagodne i umiarkowane stadium AD, 12 tyg., MEM + RIV	Leczenie skojarzone skuteczniejsze niż monoterapia ChEI
Riepe i wsp.'2006	Umiarkowane i głębokie stadium AD, 12 tyg., MEM + RIV	
Farlow i wsp.'2010	Łagodne i umiarkowane stadium AD, 26 tyg., MEM + RIV kapsułki	Leczenie skojarzone bezpieczne i dobrze tolerowane
Olin i wsp.'2010	Łagodne i umiarkowane stadium AD, 25 tyg., MEM + RIV plastry	
<b>Długoterminowe badania otwarte</b>		
Atri i wsp.'2009	Łagodne i umiarkowane stadium AD, średnio 2,5 roku obserwacji, MEM + ChEI <i>vs</i> ChEI <i>vs</i> brak leczenia	Leczenie skojarzone spowalnia progresję zaburzeń poznawczych i pogorszenie funkcjonowania
Lopez i wsp.'2009	Łagodne i umiarkowane stadium AD, średnio 5 lat obserwacji, MEM + ChEI <i>vs</i> ChEI <i>vs</i> brak leczenia	Leczenie skojarzone wydłuża czas do umieszczenia chorego w placówce opiekuńczej, nie ma wpływu na czas przeżycia; leczenie skojarzone może zmniejszać nasilenie zaburzeń zachowania
Aguera-Ortiz i wsp.'2010	Umiarkowane i głębokie stadium AD, rok obserwacji, ocena naturalnego przebiegu choroby	Leczenie skojarzone i monoterapia MEM istotnie zmniejszają obciążenie opieką

Skróty używane w tabeli: AD – choroba Alzheimerera; ChEI – inhibitor cholinesterazy; DPZ – donepezil; GAL – galantamina; MEM – memantyna; RIV – riwastygmina.

## PIŚMIENNICTWO

- 2008 Alzheimer's disease facts & figures. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 110-133.
- Agüera-Ortiz L, Frank-García A, Gil P, Moreno A; 5E Study Group. Clinical progression of moderate-to-severe Alzheimer's disease and caregiver burden: a 12-month multicenter prospective observational study. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 1265-1279.
- Aracava Y, Pereira EF, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks alpha7\* nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-d-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1195-1205.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 209-221.
- Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008; 13: 97-107.
- Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
- Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 110-118.
- Danysz W, Parsons CG, Moebius HJ, Stoeffer A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease. *Neurotox Res* 2000; 2: 85-97.
- Degerman Gunnarsson M, Kilander L, Basun H, Lannfelt L. Reduction of phosphorylated tau during memantine treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 247-252.
- Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 7-17.
- Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 193-199.
- Farlow MR, Alva G, Meng X, Olin JT. A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with

- concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 263-269.
13. Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf* 2008; 31: 577-585.
  14. Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 263-268.
  15. Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gatz G, Tennigkeit F i wsp. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2009; 5: 369-374.
  16. Flores-Hernandez J, Salgado H, De La Rosa V, Avila-Ruiz T, Torres-Ramirez O, Lopez-Lopez G i wsp. Cholinergic direct inhibition of N-Methyl-D aspartate receptor-mediated currents in the rat neocortex. *Synapse* 2009; 63: 308-318.
  17. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 137-147.
  18. Frisoni GB, Canu E, Geroldi C, Brignoli B, Anglani L, Galuzzi S i wsp. Prescription patterns and efficacy of drugs for patients with dementia: physicians' perspective in Italy. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 349-355.
  19. Froelich L, Andreasen N, Tsolaki M, Foucher A, Kavanagh S, Van Baelen B i wsp. Long-term treatment of patients with Alzheimer's disease in primary and secondary care: results from an internationale survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 3059-3068.
  20. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 537-545.
  21. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S3-10.
  22. Grossberg GT, Pejović V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 164-172.
  23. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. 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: 211-225.
  24. Jones RW. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 547-553.
  25. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM i wsp. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54: S4-9.
  26. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA i wsp. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 600-607.
  27. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 32-38.
  28. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154.
  29. Mocchi P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 532-538.
  30. Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, Koumaras B, Meng X, Brannan S. 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.
  31. Pakaski M, Kalman J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanism in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2008; 53: 103-111.
  32. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 2007; 53: 699-723.
  33. Pepeu G, Giovannini MG. Cholinesterase inhibitors and beyond. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 86-96.
  34. Peters O, Maier W, Luckhaus C, Kornhuber J, Pantel J, Hüll M i wsp. Safety and efficacy of galantamine/memantine combination in mild to moderate Alzheimer's disease - randomized controlled trial. *Alzheimers Dement* 2009; 5: S86-S87.
  35. Periclou AP, Ventura D, Sherman T, Rao N, Abramowitz WT. Lack of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between memantine and donepezil. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1389-1394.
  36. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT i wsp. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704-715.
  37. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB i wsp. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 125-132.
  38. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83-89.
  39. Ramnes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 55-78.
  40. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
  41. Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding Memantine to Rivastigmine Therapy in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results of a 12-Week, Open-Label Pilot Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 258-263.
  42. Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC. Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. *Neurology* 2010; 75: 425-431.
  43. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Dody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* 2009; 1: 7.
  44. Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT; for the Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 255-262.
  45. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011; 68: 58-66.
  46. Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, Lane R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2439-2446.



47. Shua-Haim J, Smith J, Picard F, Sedek G, Athalye S, Pomnier F i wsp. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 361-374.
48. Sobów T, Kloszewska I. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 13-21.
49. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
50. van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 428-437.
51. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; for the Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 136-143.
52. Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C i wsp. Memantine therapy for Alzheimer Disease in real-world practice. An observational study in a large representative sample of French patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 125-130.
53. Weinstein AM, Barton C, Ross L, Kramer JH, Yaffe K. Treatment practices of mild cognitive impairment in California Alzheimer's Disease Centers. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 686-690.
54. Weycker D, Taneja C, Edelsberg J, Erder MH, Schmitt FA, Setyawati J i wsp. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1187-1197.
55. Winblad B, Gauthier S, Aström D, Stender K. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 770-774.
56. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24 : 20-27.
57. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
58. Yao C, Raoufina A, Gold M, Nye JS, Ramael S, Padmanabhan M i wsp. Steady-state pharmacokinetics of galantamine are not affected by addition of memantine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 519-528.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Marcin Flirski*

*Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych*

*ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*

*tel. 42 675 73 72, fax 42 675 77 29*

*e-mail: marcin.flirski@umed.lodz.pl*

---