

Praca pogładowa Review

JERZY LESZEK

Leczenie farmakologiczne choroby Alzheimerera

Pharmacological treatment of Alzheimer's disease

Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Praca zawiera przegląd aktualnie stosowanych leków w terapii farmakologicznej choroby Alzheimerera oraz przedstawia główne kierunki przyszłych badań w tym zakresie. Podkreśla znaczenie terapii skojarzonej, ukierunkowanej na różne mechanizmy patogenetyczne choroby Alzheimerera. Dyskutuje wyniki badań nad łącznym zastosowaniem inhibitorów esterazy acetylocholinowej (np. donepezilu) i memantyny, podkreśla niewątpliwe korzyści takiego połączenia. Odnosi się również do znaczenia farmakogenetyki w zindywidualizowanym doborze leków antydementywnych z uwzględnieniem ich bezpieczeństwa i efektywności klinicznej.

SUMMARY

The paper presents a short review of present-day drugs used in the treatment of Alzheimer's disease and the main directions for future research in this area. An application of combined therapy directed against various targets in the pathomechanism of neurodegeneration, along with the efforts to develop drugs able to act simultaneously and improve various targets of neurodegeneration, are discussed. Data on clinical benefits of the simultaneous application of esterase inhibitors (donepezil) and NMDA receptor blockers (memantine) in Alzheimer's disease is also provided. The authors discuss the importance of pharmacogenetics in individualized choice of anti-dementia drugs, with consideration given to their safety and clinical efficacy.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimerera, inhibitory esterazy acetylocholinowej, memantyna, terapia skojarzona, farmakogenetyka

Key words: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, combined treatment, pharmacogenetics

WSTĘP

Pomimo dokonującego się nieustannie postępu w poznawaniu neurobiologicznych podstaw zaburzeń otępiennych dotychczas nie opracowano metod postępowania terapeutycznego skutecznie usuwających wszystkie objawy zaburzeń otępiennych i hamujących naturalny przebieg choroby.

Stosowane obecnie metody leczenia choroby Alzheimerera sprowadzają się do oddziaływań jedynie objawowych. Ich celem jest poprawa i – ostatecznie – zwolnienie progresji narastania objawów, nie prowadzą one jednak do wyleczenia (Hemmeter 2009). Takie interwencje terapeutyczne nie mają zatem

na celu wyleczenia z choroby, a jedynie jej stabilizację. Brak jest dostatecznie pewnych dowodów na efektywność stosowanych aktualnie terapii modyfikujących naturalny przebieg choroby, do których zalicza się m.in.: immunoterapię, modulację sekretaz, a w odniesieniu do białka tau – inaktywację kinazy 3-syntazy glikogenu (*glycogensyntase-kinase 3* – GSK3) i kinazy 5 cyklozależnej (*cycline-dependent kinase-5* – CDK5) (Cummings 2004). Duże zainteresowanie budzą również preparaty zapobiegające nieprawidłowemu łańdżowaniu się i odkładaniu białek w procesach neurodegeneracji (Shea i wsp. 2005). Ostatnio do listy nowych strategii terapeutycznych włączona została także farmakogenomika,

której istotną zaletą jest potencjalna możliwość „dopasowania” leków do profilu genetycznego pacjenta (Erkinjuntti i wsp. 2002).

Efekt stosowania leków w chorobie Alzheimera jest trudny do prognozowania; przejściową poprawę można osiągnąć u około 1/3 pacjentów, u kolejnej 1/3 obserwuje się czasowe spowolnienie narastania deficytu poznawczego, u pozostałych chorych leczenie nie przynosi widocznych efektów (Inglis 2002).

Leczenie farmakologiczne chA uwzględnia oddziaływania mające na celu zmniejszenie zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych (pamięci, uwagi, mowy itp.), jak również zaburzeń psychicznych i zachowania związanego z otępieniem, tj. depresji, pobudzenia czy objawów psychotycznych.

Większość chorób stanowiących współcześnie wyzwanie dla medycyny i dla farmacji, takich jak: nowotwory, cukrzyca, choroby serca i neurozwyrodnieniowe, posiada złożoną, najczęściej wieloskładową etiologię. W takim wypadku opracowanie nowych, skutecznych leków w tych chorobach ogranicza nadal powszechny paradygmat „jeden lek – jeden cel” (Peskind i wsp. 2006). Dlatego należy większe niż dotąd wysiłki skierować na poszukiwanie nowych leków działających na liczne punkty docelowe. Można tu wykorzystać dwie strategie. Jedna, zwana wieloskładnikową strategią terapeutyczną (dwie lub parę aktywności w jednym leku), była stosowana w tradycyjnej medycynie od tysięcy lat (Chiny), a obecnie jest stosowana np. w leczeniu infekcji HIV. Druga opiera się na zasadzie „jeden składnik – liczne cele”. Podjęto więc próby umieszczenia dwu lub więcej farmakoforów w jednej cząsteczce, aby zaprojektować wieloaktywne czynniki, które działałyby w chA na więcej niż jeden punkt docelowy. Początkowo połączono inhibitory aktywności acetylocholinesterazy (AChE) i monoaminooksydazy (MAO). Zastosowano np. takrynę, związaną z antyoksydacyjnym kwasem lipoidowym, co pozwoliło na opracowanie związku hybrydowego, cechującego się trzema funkcjami: hamowaniem aktywności AChE, indukowanym przez AChE zmniejszeniem agregacji A β oraz ochroną przed działaniem rodników i reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS).

Na podstawie działania leczniczego chelatorów metali, takich jak clioquinol, i mimetyków dysmutazy ponadtlenukowej (SOD), zaproponowano ligand SOD hamujący wiązanie metali, a równocześnie wyミアający rodniki tlenowe. Pomimo zachęcających efektów *in vitro* w badaniach tych wielofunkcyjnych syntetycznych związków trzeba pamiętać o potencjalnym ryzyku ich stosowania u ludzi oraz uwzględnić trudne do antycypowania bezpieczeństwo stoso-

wania i farmakokinetykę. Duże nadzieje wiążą się z zastosowaniem związków naturalnych, np. kurkuminy o aktywnościach antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych oraz flawonoidów (Bakchine i Loft 2008).

Inhibitory esterazy acetylocholinyl

Pierwszą grupą leków wprowadzonych do leczenia chA były, i są nadal, inhibitory esterazy acetylocholinyl. W 2002 r. FDA zaaprobowała leczenie takryną, donepezilem, riwastigminą i galantaminą, uznając je za leki rekomendowane w chA. Zanim zaordynuje się te leki, należy u pacjenta dokonać weryfikacji stopnia nasilenia otępienia, wykorzystując standardowe narzędzia psychometryczne (np. test MMSE). Wyjściowa ocena stanowi punkt referencyjny dla późniejszej ewaluacji efektów terapii. Terapia tymi lekami powinna być rozpoczynana możliwie wcześniej; leczenie jest długoterminowe i nie powinno być przerywane (np. przerwami weekendowymi). U pacjentów, u których rozpoczęto terapię tymi lekami w późnym okresie rozwoju choroby, wyniki są wyraźnie gorsze w porównaniu z pacjentami, u których terapię rozpoczęto wcześniej. Nie ma jednoznacznych zaleceń co do czasu terapii z zastosowaniem tych leków, decyzja o ewentualnym przerwaniu terapii powinna być indywidualnie rozważana przez lekarza, po dogłębnej ocenie efektów terapii (Seltzer 2007).

Zasadą leczenia inhibitorami esterazy acetylocholinyl jest podawanie maksymalnej dobrze tolerowanej dawki dobowej, indywidualnie dobranej dla danego pacjenta. W badaniach klinicznych obie dostępne komercyjnie dawki donepezilu (5 mg i 10 mg) zostały ocenione jako klinicznie skuteczne, podczas gdy w przypadku riwastigminy i galantaminy dawki początkowe (odpowiednio 3 i 8 mg na dobę), od których rozpoczyna się terapię, są mniej skuteczne u większości pacjentów (Barcikowska i wsp. 2006).

Istnieją kliniczne przesłanki wyboru inhibitora esterazy acetylocholinyl: chorzy z szybką progresją objawów otępienia, objawami psychotycznymi, zaburzeniami snu i pobudzeniem oraz z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi prawdopodobnie najlepiej zareagują na leczenie riwastigminą, chorzy z dominującą apatią, objawami depresyjnymi i lękowymi prawdopodobnie najlepiej zareagują na leczenie donepezilem, zaś pacjenci z patologią mieszaną (alzheimerowską i naczyniową) – na leczenie galantaminą (Vetulani 2004). Należy jednak podkreślić, że galantamina aktualnie nie ma w Polsce zarejestrowanych wskazań do leczenia chA.

W ostatniej dekadzie prowadzi się badania nad jeszcze innymi prawdopodobnymi mechanizmami

działania tych związków oraz ich klinicznym znaczeniem, takimi jak wzrost uwalniania innych neurotransmiterów i białka prekursorowego rozpuszczalnego amyloidu, hamowanie toksyczności β -amyloidu, modulowanie działania estrogenów. W pewnej grupie chorych (ok. 20%), stosując inhibitory cholinesteraz, można uzyskać zatrzymanie postępów choroby na okres ponad dwóch lat, co może sugerować, że działanie tych leków nie jest wyłącznie objawowe, a związane również z wpływem na inne procesy, zwłaszcza na syntezę β -amyloidu i tworzenia złogów tego białka.

W tym kontekście na szczególną uwagę zasługują sugerowane w literaturze inne możliwe oddziaływania inhibitorów, szczególnie donepezylu. Podnosi się kwestie możliwych działań neuroprotekcyjnych, ale również wpływu donepezylu na polepszenie krążenia mózgowego.

Zdaniem Zhanga i Tanga (2000), neuroprotekcynny efekt inhibitorów acetylocholinoesterazy, a szczególnie donepezylu, należy wiązać z redukcją produkcji wolnorodnikowej w przebiegu otępienia. W liniach komórkowych zwierząt laboratoryjnych (szczury), traktowanych huperzyną, tauryną, donepezilem i galantaminą, autorzy stwierdzili redukcję ilości nadtlenu wodoru. Badacze japońscy porównywali wpływ donepezylu i memantyny na toksyczność β -amyloidu w hodowli neuronów cholinergicznym szczura, wykazując istotnie większe hamowanie toksyczności przez donepezyl w porównaniu z memantyną (Kiura i wsp. 2005). Tune i wsp. (2003) potwierdzili pozytywny wpływ donepezylu w zakresie funkcjonalnej aktywności mózgowej, mierzonej poziomem metabolizmu glukozy. Do tego nurtu badań należy zaliczyć również obserwacje Akaike i wsp. (2010), którzy w hodowli korowych neuronów szczurzych potwierdzili działanie neuroochronne donepezylu w warunkach zarówno przewlekłego, jak i ostrego podawania glutaminianów. Do chwili obecnej nie zdefiniowano jednoznacznie mechanizmów odpowiedzialnych za neuroprotekcynne działanie donepezylu. Wprawdzie według wyników badań Jacobsona i Sabbagha (2008) mechanizmów tych należy poszukiwać zarówno w układzie cholinergicznym, jak również w jego wysokim powinowactwie (jako agonista) do receptorów sigma-1, jednak dotychczas przedstawione prace nie wyjaśniają wszystkich aspektów działania neuroochronnego zarówno donepezylu, jak również niektórych innych ChEI (np. galantaminy).

W ostatniej dekadzie uwagę niektórych badaczy zwraca możliwy udział sygnału histaminowego H1 w patogenezie uszkodzenia neuronów w chorobach neurozwyrodnieniowych (Cacabelos i wsp. 1989).

Pobudzenie receptora H1 prowadzi do aktywacji komórek wraz ze zwiększeniem syntezy prozapalnych cytokin. Z drugiej strony sygnał histaminowy H2 może odgrywać rolę w neuroprotekcji. Aktywacja tych receptorów w komórkach mikrogleju i astrocytach powoduje zmniejszoną syntezę prozapalnych cytokin. Wykazano, że nasilenie sygnału histaminowego H2 w związku z leczeniem blokerami H1 wykazuje korzystne działanie zapobiegające rozwojowi chA (Breitner i wsp. 1997; Launer i wsp. 1997). Wyjaśnienia mechanizmów można poszukiwać w działaniu histaminy na komórki mikrogleju (Kasar i wsp. 2004). Własne badania sugerują, że jeden z mechanizmów neuroprotekcynnego działania donepezylu może być związany z nieprawidłową transdukcją sygnału w zakresie H1 i H2. Stwierdziliśmy, że donepezyl przywraca zaburzoną równowagę w ekspresji receptorów H1 i H2 (Leszek i wsp. 2004). Nie jest jasne, jakie efekty wywierają sygnały H3 i H4. Ponieważ neurony histaminergiczne są zlokalizowane w jądrach guzowato-suteczkowych podwzgórza i odpowiadają za unerwienie większości obszarów mózgowia, przeto rola histaminy w centralnych regulacjach wydaje się bardzo ważna, choć – jak dotąd – jest niedoceniona.

W poszukiwaniach wyjaśnienia mechanizmów działania donepezylu zwróciliśmy również uwagę na jego wpływ w zakresie niektórych mechanizmów odporności wrodzonej: wrodzoną oporność leukocytów i wytwarzanie cytokin (Sochocka i wsp. 2008). Wykazaliśmy, że donepezyl w warunkach *in vitro* redukuje wytwarzanie TNF- α , IFN- α , β i γ , stymulował natomiast aktywność cytokiny IL-10, regulującą odporność. Postawiliśmy hipotezę, że być może regulacja wytwarzania cytokin stanowi jeden z możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za efektywność kliniczną donepezylu w chorobie Alzheimera (Sochocka i wsp. 2008).

Innym problemem badawczym wymagającym pogłębionej analizy są zaburzenia przepływu mózgowego w chorobie Alzheimera oraz rola ChEI, szczególnie rola donepezylu w tym zakresie. Badania przepływu mózgowego za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) i pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) u chorych z chA wykazały zmniejszenie perfuzji i metabolizmu w zakresie kory mózgowej, zwłaszcza płatów skroniowych i ciemieniowych oraz w zakręcie obręczy (Silverman 2004). Podobne wyniki uzyskano za pomocą perfuzji rezonansu magnetycznego (pMR) (Bozzao i wsp. 2001). W badaniach własnych z zastosowaniem perfuzji tomografii komputerowej (pTK) stwierdzono zmniejszenie parametrów przepływu krwi (*cerebral blood flow* – CBF)

oraz objętości krwi (*cerebral blood volume* – CBV) w zakresie istoty białej i szarej płatów czołowych i skroniowych oraz jąder podstawy u chorych z otępieniem. Wykazano, że obniżenie perfuzji jest statystycznie istotnie większe u chorych z chA aniżeli u chorych z otępieniem naczyniowym i mieszanym (Zimny i wsp. 2007). Stwierdzono również korelację nasilenia upośledzenia perfuzji z klinicznym zaawansowaniem otępienia mierzonym skalą MMSE (Zimny i wsp. 2007).

Niektórzy badacze sugerują korzystny (regulujący) wpływ donepezylu w zakresie perfuzji mózgowej. W badaniach Ushuima i wsp. (2006) uzyskano polepszenie wskaźników przepływu mózgowego (rCBF) mierzonego metodą SPECT w wypadku krótkotrwałego leczenia donepezilem (do 3 miesięcy), natomiast terapia dłuższa (powyżej 3 miesięcy) powodowała powrót przepływu mózgowego do okresu przed leczeniem. Podobnie korzystny wpływ donepezylu w zakresie przepływu mózgowego u pacjentów z MCI, w porównaniu z grupą kontrolną (nieleczonych) w obszarze czołowym i ciemieniowym, obserwowali Chen i wsp. (2006). Pełne wyjaśnienie udziału donepezylu w regulacji przepływu mózgowego w przebiegu choroby Alzheimera może ujawnić dodatkowe mechanizmy odpowiedzialne za efektywność terapeutyczną tego leku w chorobach neurozwyrodnieniowych. Szczególne zainteresowanie niektórych badaczy koncentruje się w ostatnim okresie czasu na problematyce angiogenezy (neowaskularyzacji) w chA. Zakłada się możliwą stymulację angiogenezy w tym schorzeniu na drodze hipoksji oraz przez procesy neurozapalne występujące powszechnie w tym rodzaju otępienia. Na szczególną uwagę zasługuje możliwa, regulująca angiogenezę rola donepezylu w chorobie Alzheimera. Badania nad wyjaśnieniem tego fenomenu podjęto w naszym ośrodku.

Ochronę przed nadmierną aktywacją układu glutamatergicznego oferuje memantyna – antagonist receptoru N-metylo-D-asparaginy (NMDA). Memantyna wykazuje działanie modulujące na procesy neurotransmisji glutaminergicznej, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów otępienia (Areaosa i wsp. 2005; Dobryszczycka i Leszek 2004; Vetulani 2004).

Inhibitory cholinesterazy są stosowane również w innych chorobach neurodegeneracyjnych: w otępieniu z ciałami Lewy'ego (LBD) i w chorobie Parkinsona (PD). Objawy w LBD są wynikiem dysfunkcji różnych neurotransmiterów, również w układzie cholinergicznym i dopaminergicznym (Tariot i wsp. 2004).

Blokowanie receptora NMDA

Dowodem wskazującym na możliwości praktycznej realizacji strategii „jeden lek – liczne cele terapeutyczne” jest przykład memantyny – pojedynczego leku, który dobrze radzi sobie z wieloma problemami neurodegeneracyjnymi, umożliwia realizowanie wielu celów terapeutycznych i jest rekomendowany przez FDA do leczenia średnio zaawansowanych i zaawansowanych postaci chA.

W neurodegeneracji typu alzheimerowskiego pod wpływem amyloidu β zmniejsza się liczba neuronów glutaminergicznych i spada gęstość receptorów glutaminergicznych – $A\beta$ wspiera endocytozę receptorów jonotropowych NMDA i AMPA w neuronach (Bakchine i Loft 2008). Ogólna zawartość glutaminianu i glutaminy mierzona *in vivo* z użyciem techniki 1H-NMR była wyraźnie mniejsza w mózgach ludzi z chA w porównaniu do mózgów ludzi niewykazujących cech neurodegeneracji (Talanova i wsp. 2013) i obniżenie to było na tyle znamienne, że można je uznać za użyteczny biomarker diagnozy chA. Natomiast pozostałe zachowane receptory NMDA u pacjentów z chA wykazują zwiększoną wrażliwość na stymulację glutaminianem (Bakchine i Loft 2008; Talanova i wsp. 2013; Vetulani i Leszek 2003). Jest to w głównej mierze wynikiem wiązania się $A\beta$ z receptorem NMDA – $A\beta$ wiąże się miejscami wiązania glicyny (podjednostka NR1) i miejscem wiązania glutaminianu (podjednostka NR2 receptora NMDA) (Antuono i wsp. 2001; Wu i Chen 2009; Wu i wsp. 2009; Sachs 2000). $A\beta$ prowadzi do chronicznej depolaryzacji neuronów glutaminergicznych, także przez stymulację metabotropowych receptorów glutaminianowych mGluR1 (Talanova i wsp. 2013). Chroniczna depolaryzacja prowadzi do usunięcia jonów Mg^{2+} z kanału jonowego i odblokowanie receptora NMDA, co skutkuje stałym napływem dokomórkowym jonów Ca^{2+} i dalszymi konsekwencjami z uruchomieniem kaskady przemian wolnych rodników, kinaz i proteaz zależnych od jonów wapnia i w konsekwencji do tzw. słabej, chronicznej aktywacji prowadzącej do ekscytotoksyczności (*weak excitotoxicity*), którą uważa się za główny mechanizm prowadzący do apoptotycznej śmierci, utraty neuronów w chA (Sachs 2000; Pinksdtaff i wsp. 2001). Jak było powiedziane wcześniej, receptory NMDA u pacjentów z chA są nadmiernie wrażliwe na glutaminian, głównie wskutek usunięcia fizjologicznej blokady kanału jonowego przez Mg^{2+} , przez co jest ułatwiony i nasilony napływ Ca^{2+} do komórek w czasie pobudzenia przez glutaminian (Sachs 2000). Ponieważ $A\beta$ lokalnie nasila uwalnianie glutaminianu przez błonę presynaptyczną neuronów, a jednocześnie blo-

kuje jego wychwyty do komórek astrogleju (Antuono i wsp. 2001) skutkuje to niewielką, ale permanentną obecnością glutaminianu w okolicy przestrzeni synaptycznej i ciągłą (a nie fizjologiczną – fazową) aktywacją receptorów NMDA (Antuono i wsp. 2001; Sachs 2000). Zarówno słaba, chroniczna ekscytotoksyczność, jak i zwiększona wrażliwość – odpowiedź receptorów NMDA na glutaminian, prowadzą do efektu ekscytotoksycznego, do śmierci neuronów glutaminergicznych pacjentów z chA. Zatem mimo znacznego zmniejszenia gęstości receptorów NMDA (endocytoza) i mimo generalnego obniżenia liczby neuronów glutaminergicznych u pacjentów z chA w pełni uzasadnione są strategie blokowania funkcji zachowanych receptorów NMDA, które w mózgach pacjentów z chA są nadmiernie wrażliwe na glutaminian (chronicznie aktywowane), co prowadzi do efektów ekscytotoksycznych.

Memantyna jest blokerem receptora NMDA o średnim powinowactwie do tego receptora, jako antagonistą niekompetycyjny blokuje kanał jonowy receptora, a nie blokuje miejsc wiązania fizjologicznych mediatorów: glutaminianu i glicyny. Szczególnie ważną cechą memantyny jest powinowactwo do receptorów pobudzonych (chronicznie pobudzonych), których kanał jonowy nie jest zablokowany przez jony Mg^{2+} , natomiast w dawkach farmakologicznych nie wykazuje powinowactwa do receptora spoczynkowego, z kanałem jonowym zablokowanym przez Mg^{2+} (Antuono i wsp. 2001). Jednocześnie po uwolnieniu do przestrzeni synaptycznej glutaminianu w czasie fizjologicznego pobudzenia szlaków glutaminergicznych i szybko narastającej depolaryzacji błony postsynaptycznej memantyna łatwo uwalnia kanał jonowy receptora NMDA dla napływu jonów Ca^{2+} (Antuono i wsp. 2001; Wu i Chen 2009; Sachs 2000). Szybkie uwolnienie kanału receptora NMDA i silna zależność od napięcia blokady kanału NMDA warunkują podstawową przewagę kliniczną memantyny nad innymi antagonistami receptora NMDA: memantyna uwalnia kanał jonowy receptora NMDA dla napływu jonów po fazowej, fizjologicznej aktywacji tego receptora przez milimolowe stężenia glutaminianu w przestrzeni synaptycznej, natomiast blokuje kanał jonowy tego receptora w warunkach chronicznego, niewielkiego uwalniania glutaminianu w stężeniach mikromolowych, jak to ma miejsce w stanach chronicznej słabej aktywacji tego receptora w chA. Zatem przewaga memantyny nad innymi antagonistami receptora NMDA związana jest z właściwościami biofizycznymi tego leku, które pozwalają rozróżnić między chroniczną, słabą aktywacją receptora NMDA w neurodegeneracji typu alzheimerowskiego („szum”) a fizjologiczną,

silną aktywacją NMDA („sygnał”) (Antuono i wsp. 2001). Przyjmuje się, że memantyna w dawkach terapeutycznych blokuje patologiczny „szum tła”, natomiast zachowuje, a nawet wzmacnia odpowiedź receptora NMDA na fizjologiczny sygnał glutaminergiczny (Antuono i wsp. 2001).

Słaba, chroniczna aktywacja receptorów NMDA prowadzi do aktywacji komórkowych systemów generujących wolne rodniki zarówno reaktywnych form tlenu, jak i reaktywnych form azotu (Antuono i wsp. 2001; Wu i Chen 2009; Sachs 2000). Aktywacja NMDA prowadzi do stymulacji syntazy nNOS (z udziałem m.in. Ca-kalmoduliny); nNOS jest kotwiczona przez białko PSD-95 tuż pod błoną komórkową neuronów w bezpośrednim sąsiedztwie receptora NMDA (Sachs 2000). W wyniku chronicznej aktywacji receptora NMDA wewnątrz neuronów permanentnie powstaje podwyższona liczba reaktywnych form azotu, a za efekty neurotoksyczne ma odpowiadać głównie tlenek azotu i nadtlenoazotyn (Sachs 2000). Memantyna blokując słabą chroniczną aktywację NMDA wyłącza ten sygnał stymulujący syntazę NO i na tej drodze pośrednio prowadzi do obniżenia wewnątrzneuronalnego poziomu reaktywnych form azotu (Antuono i wsp. 2001; Wu i Chen 2009).

W hodowlach zawierających neurony i komórki glejowe wykazano, że $A\beta$ indukuje fagocytozę włóknikowych złogów przez komórki mikrogleju, zatem pobudza te komórki do reakcji zapalnej. Niedostateczna wydolność komórek mikrogleju do fagocytowania fibrylarnych złogów amyloidowych stanowi silny bodziec do wzmożonej odpowiedzi zapalnej tych komórek, do syntezy oraz uwalniania licznych mediatorów reakcji zapalnej (Antuono i wsp. 2001; Song i wsp. 2008; Dziewczapolski i wsp. 2009). W hodowlach pierwszorzędowych zawierających neurony kory mózgu szczurów oraz astrocyty i komórki mikrogleju po eksperymentalnej stymulacji odczynu zapalnego stwierdzono wydzielanie mediatorów odczynu zapalnego przez komórki mikrogleju, a w tym: uwalnianie rodników szeregu tlenowego i tlenu do środowiska hodowli, wzrost syntezy i uwalniania PGE₂, uwalnianie prozapalnych cytokin, w tym głównie TNF- α (Danysz i wsp. 2000). Warte jest podkreślenia, że w hodowlach komórkowych jednoznacznie potwierdzono, że dla wystąpienia neurotoksyczności niezbędne jest działanie TNF- α na receptory neuronalne jednocześnie ze stymulacją receptorów NMDA (Dziewczapolski i wsp. 2009). Memantyna hamuje obie te ścieżki: zmniejsza syntezę i uwalnianie TNF- α przez komórki mikrogleju w reakcji zapalnej oraz blokuje słabą chroniczną aktywację receptora NMDA w chorobie Alzheimera. Można w sposób pewny stwierdzić, że istotny

efekt przeciw-zapalny i działanie hamujące generowanie rodników tlenowych i azotowych w stopniu istotnym dopełniają korzystne działanie leku w przebiegu neurodegeneracji typu alzheimerowskiego.

Współdziałanie inhibitorów esteraży acetylocholinowej (ChEI) z memantyną

Inhibitory AChE i antagoniści receptorów NMDA są obecnie jedynymi lekami oficjalnie zatwierdzonymi dla leczenia chA. Inne związki, takie jak: witaminy, statyny, estrogeny, leki przeciwzapalne, nootropowe, wpływające na objawy psychiatryczne, mogą być używane jako leki wspomagające w terapiach kombinowanych. Zalety terapii skojarzonej wynikają m.in. z możliwości synergistycznego działania leków i możliwości obniżenia dawek leków, a więc zmniejszenia zagrożenia wystąpieniem objawów niepożądanych. Przyjmuje się następujące propozycje łączenia leków: kombinacja inhibitorów AChE z memantyną, lekami antyoksydacyjnymi, estrogenami, lekami przeciwzapalnymi, statynami, preparatami roślinnymi i innymi, np. memantyna podawana z donepezilem wykazywała istotne działanie lecznicze w umiarkowanej i ostrej chA, przy czym taka kombinacja dawała lepsze wyniki niż przy podawaniu samej memantyny. Warto podkreślić, że memantyna nie jest metabolizowana przez wątrobowy układ enzymatyczny cytochromu P450, nie wchodzi zatem w żadne farmakokinetyczne interakcje z ChEI, dlatego też łączne podawanie jej z tymi związkami jest w pełni bezpieczne i efektywne (Thomas i Grossberg 2009). W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią ChEI, odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu objawów niepożądanych był istotnie wyższy w grupie monoterapii ChEI (12,4%) w porównaniu z terapią łączoną (7,4%) (Tariot i wsp. 2004). W badaniach z donepezilem (Periclou i wsp. 2004), galantaminą (Yao i wsp. 2005) oraz rywastygminą (Shua-Haim i wsp. 2008) memantyna nie wpływała na stężenie żadnego z tych leków, a wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe czy zapis EKG pozostawały w granicach normy. Przedstawione propozycje skojarzonego leczenia posiadają najwięcej dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo takiego postępowania. Postępowanie takie poprawia nawet tolerancję samego ChEI, jest również w pełni uzasadnione ekonomicznie. Badania prowadzone w ostatnich latach zdają się sugerować, że memantyna może być również bezpieczną i efektywną formą terapii w lekkich i średnio zaawansowanych stadiach chA, zarówno w ramach monoterapii, jak i podawana łącznie z ChEI (Peskind i wsp. 2006; Porsteinsson

i wsp. 2008). Jednakże wobec braku jednoznacznie potwierdzonych korzyści takiej możliwości leczenia chA w dotychczasowych obserwacjach ostateczna decyzja terapeutyczna będzie podjęta na podstawie uzyskanych wyników w dalszych randomizowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podwójnie ślepej próby (Bakchine i Loft 2008). Inne połączenia to: selegilina + witamina E, tauryna + estrogeny, rywastygmina + terapia hormonalna, donepezil + witamina E, galantamina + statyny. Dotychczas stosunkowo niewielka jest naukowa dokumentacja kliniczna opisująca efekty stosowania tej terapii skojarzonej w chA, a w przyszłości będzie ona prawdopodobnie podstawową strategią terapeutyczną w wypadku neurodegeneracji (Thomas i Grossberg 2009).

Inne obserwacje kliniczne wskazują na współdziałanie ChEI z memantyną – synergizm korzystnego wpływu donepezilu (5–10 mg/d) i memantyny (20 mg/d) na funkcje poznawcze. Aktywność codzienną i zachowanie chorych obserwowano w grupie 203 pacjentów z chA (Rogawski i Wenk 2003). Najnowsze długoterminowe obserwacje (trwające ponad pięć lat – 62 miesiące) w grupie 943 pacjentów z wczesną postacią chA, pokazały, że zastosowanie ChEI (donepezil, galantamina, rywastygmina) razem z memantyną prowadziło do znacznego zwolnienia przebiegu choroby i oddalenia okresu, w którym pacjent musi pozostawać pod opieką osób trzecich (Johnson i Kotermanski 2006). Wcześniejsze badania wykazały, że memantyna nie wpływała hamująco na działanie inhibitorów esteraży acetylocholin, natomiast ChEI nasilały fizjologiczną transmisję glutaminergiczną i na tej drodze zwiększały efekt działania „filtrującego” memantyny, pozwalającego oddzielić słabe, chroniczne bodźce od silnego bodźca fizjologicznego (Aracava i wsp. 2005).

Podane powyżej przykłady plejotropowego działania memantyny na różne cele terapeutyczne w chA przekonują, że możliwe jest opracowanie nowych leków, wykazujących różne punkty uchwytu dla działania leczniczego w neurodegeneracji i niekoniecznie muszą to być mieszaniny wieloskładnikowe leków. Memantyna jest tego pierwszym, i jak należy mieć nadzieję, nie ostatnim przykładem. Aktualnie prowadzone są liczne prace chemiczne zmierzające do modyfikacji cząsteczki memantyny, do uzyskania analogów okazujących jeszcze lepsze parametry farmakokinetyczne, a także prace nad nowymi związkami naśladującymi i poprawiającymi parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne działania memantyny. Ciekawą koncepcję możliwej terapii chA przedstawili ostatnio badacze z Sanford-Burnham Medical Research Institute z Kalifornii na czele z prof. S. Lip-

tonem (Nakamura i Lipton 2010). Zaprezentowali oni preparat o nazwie NitroMemantyna, powstały z połączenia do cząstek memantyny, fragmentu nitrogliceryny, który w badaniach na modelu zwierzęcym chA usuwał wszelkie zmiany neuropatologiczne, nawet w zaawansowanym stadium choroby. Aktualnie w USA rozpoczęto badania kliniczne tego preparatu, być może w przyszłości ważnego leku w tej chorobie.

Hamowanie powstawania A β i P-tau

Potencjalne leki działające przyczynowo mają hamować powstawanie depozytów β -amyloidowych. Jedną z proponowanych terapii wykorzystuje w tym celu interakcję peptydów z proteoglikanami w mózgu. Na tej podstawie otrzymano lek tramiprosate (Alzheimer TM), który jest mimetykiem glikozaminoglikanu (GAG). Reaguje on z obszarem rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych form białek amyloidowych wiążących GAG i zapobiega tworzeniu się agregatów, złogów amyloidowych (Periclou i wsp. 2004). Do czynników zwiększających przeżywalność neuronów należą związki blokujące apoptozę, np. czynnik wzrostu nerwu (*nerve growth factor* – NGF) i inne neurotrofiny.

Dużą uwagę zwrócili próby modulowania aktywności układu sekretaz do celów terapii anty-chA. Zahamowanie aktywności γ -sekretazy może wpłynąć na spadek biosyntezy peptydów A β , zwłaszcza A β 42, najbardziej amyloidogennej i toksycznej izoformy peptydów. Inhibitory aktywności γ -sekretazy otrzymane w Eli Lilly Research Laboratories zmniejszały poziom peptydów A β w osoczu zdrowych ludzi (Yao i wsp. 2005).

Atrakcyjnym celem terapii chA jest strategia „łamacza” złogów A β , stabilizująca strukturę α -helikalną, a destabilizująca strukturę beta, prowadzącą do powstania depozytów amyloidowych (Shua-Haim i wsp. 2008).

W hodowlach neuronów myszy i szczurów, a także w modelach mysich chA w obecności memantyny w niskich stężeniach (1–4 μ M) stwierdzono obniżenie stężenia A β 40, A β 42 i APP (Haues i wsp. 2003; Le Moal i Mayo 2004). W hodowlach szczurzych pierwszorzędowych neuronów kory mózgu stwierdzono, że neurotoksyczny efekt A β był ściśle związany z nasileniem fosforylacji tau (P-tau) i aktywacją kinaz związanych z białkiem tau, a memantyna hamowała zarówno fosforylacje tau, jak i aktywność fosfokinaz związanych z białkiem tau (Synder i wsp. 2005). Są to niezwykle obiecujące obserwacje efektów działania memantyny, innych niż wpływ na układ glutaminergiczny, a mechanizmy tych działań są aktualnie intensywnie badane. Prawdopodobnym mechanizmem prowadzącym do obniżenia zawartości A β

i P-tau w mózгах chorych może być wpływ memantyny na szlaki rybosomalnej syntezy prekursora amyloidu APP i białka tau przez hamowanie alternatywnych mechanizmów inicjowania translacji (IRES) w dendrytach komórek nerwowych (Vetulani i Leszek 2003). Wykazano, że w hodowlach linii komórkowych memantyna hamuje szlak inicjowania translacji IRES (Dobryszczycka i Leszek 2004). IRES jest ważnym szlakiem w syntezie białek w dendrytach neuronów (Adessi i Soto 2002; Aisen 2005), w szczególności białek ważnych dla plastyczności synaptycznej (Aisen 2005), i, jak wykazano, w neurodegeneracji mRNA dla białek APP i tau podlega translacji głównie z udziałem systemu inicjacji translacji IRES (Karlavish 2002; Farlow i wsp. 2001). Zakłada się, że stwierdzony hamujący efekt memantyny na ten system inicjowania translacji białek powinien prowadzić do zmniejszenia zawartości A β i tau w mózгах pacjentów z chA (Vetulani i Leszek 2003).

Blokowanie różnych receptorów o budowie kanałów jonowych

Oprócz dobrze poznanego powinowactwa do receptora NMDA memantyna wykazuje zdolność do blokowania innych receptorów o budowie kanału jonowego (różne podtypy nikotynowego receptora cholinergicznego nACh, receptor serotoninowy 5-HT₃ i bramkowane napięciem kanały sodowe), natomiast nie wpływa na funkcję innych receptorów jonotropowych (w tym: AMPA, GABA_A) (Sachs 2000). Blokowanie przez memantynę różnych jonotropowych receptorów ogranicza (blokuje) dokomórkowy napływ jonów Na⁺/Ca²⁺ oraz zapobiega efektem neurotoksycznym związanym z nadmiernym napływem jonów wapniowych (Pinksdtaff i wsp. 2001). Zdolność memantyny do blokowania receptorów cholinergiczných jest porównywalna, a w wypadku niektórych receptorów (α 7nAChR) nawet znacznie większa aniżeli zdolność do blokowania glutaminergicznego receptora NMDA: mierzony w -70 mV efekt hamowania przez memantynę funkcji receptora o 50% (IC₅₀) wynosił dla NMDA 1–3 μ M, dla podtypów receptorów nikotynowych acetylocholin: α 7nAChR – 0,34 μ M, α 9/ α 10nAChR – 1,6 μ M, α 4 β 2nAChR – 14 μ M; a w porównaniu dla receptora serotoninowego 5-HT₃ ustalone IC₅₀ wynosiło 2,3 μ M (Pinksdtaff i wsp. 2001). Wiele kontrowersji wzbudziła zdolność memantyny do blokowania transmisji cholinergiczných, szczególnie duża w wypadku α 7nAChR, bowiem zasadnicza, ugruntowana strategią terapeutyczną w leczeniu neurodegeneracji, w tym chA, jest poprawa transmisji cholinergiczných. Dlatego pojawiły się głosy naka-

zujące dużą ostrożność w aplikowaniu memantyny pacjentom z chA (Beaudoin i wsp. 2008). Jednakże nowsze prace eksperymentalne (Veo i Krushel 2009; Alley i wsp. 2010), oraz obserwacje kliniczne dotyczące działania memantyny (Alley i wsp. 2010) w sposób pewny wykazały, że receptor $\alpha 7$ nAChR jest ważnym neuronalnym receptorem dla A β oraz że aktywacja tego receptora nasila wewnątrzkomórkowe efekty amyloidu, w tym odpowiada za nasilenie fosforylacji tau (Veo i Krushel 2009). Myszy transgeniczne, ekspresjonujące zmutowaną formę prekursora amyloidu APP, w przypadku pozbawienia genu dla $\alpha 7$ nAChR nie okazują zaburzeń pamięci, zdolności uczenia, nie były obserwowane u nich zaburzenia plastyczności synaptycznej i to pomimo znacznej zawartości złogów amyloidu β w mózgach tych zwierząt. Autorzy pracy wskazują na istotny, niekorzystny udział receptora $\alpha 7$ nAChR aktywowanego przez A β w patomechanizmie neurodegeneracji i sugerują konieczność przerwania tego szlaku wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału od A β przez zablokowanie tego podtypu nikotynowego receptora cholinergicznego (Veo i Krushel 2009).

Blokada receptora serotoninowego 5-HT $_3$ wywiera korzystny efekt terapeutyczny na funkcje kognitywne i zdolność uczenia się w chA (Vetulani i Leszek 2003). Jest dobrze udowodnione, że aktywacja tego receptora hamuje plastyczność synaptyczną i LTP, zatem blokowanie 5-HT $_3$ przez memantynę ma uzasadnienie terapeutyczne w neurodegeneracji (Sachs 2000).

Stymulacja uwalniania neurotroficznych czynników wzrostowych

Memantyna nasila produkcję BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*); w neuronach układu limbicznego u szczurów stwierdzono wzrost mRNA dla tej neurotrofiny proporcjonalny do dawki leku i potwierdzono wzrost uwalniania BDNF (Dong i wsp. 2008; Song i wsp. 2008), a co równie ważne, memantyna indukowała także syntezę neuronalnego receptora TrkB dla tej neurotrofiny (Parsons i wsp. 2007). Zatem efekt leku był kompleksowy: zarówno wzrost syntezy BDNF, jak i wzrost syntezy i ekspresji neuronalnego receptora dla tego czynnika neurotroficznego (Song i wsp. 2008; Parsons i wsp. 2007). Jednocześnie, co warto podkreślić, uwolniony po stymulacji przez memantynę BDNF nasila ekspresję neuronalną receptorów NMDA (Song i wsp. 2008). Wydaje się to mieć istotne korzystne znaczenie w chA, w której A β indukuje endocytozę receptorów NMDA i spadek ich gęstości, a pozostałe zachowane receptory czyni bardziej wrażli-

wymi na glutaminian (Antuono i wsp. 2001; Wu i Chen 2009; Sachs 2000). Można zatem zakładać, że wzrost gęstości receptorów NMDA u tych chorych stwarza szansę na poprawę fizjologicznej transmisji w szlakach glutaminergicznych.

Memantyna stymuluje także astrocyty do syntezy i uwalniania glejowego czynnika neurotroficznego (GDNF – *glial cell-derived neurotrophic factor*), co stwierdzono w hodowlach zawierających neurony śródmózgowia i astrocyty szczurów (Danysz i wsp. 2000).

PODSUMOWANIE

Osiągnięcia medycznej genetyki molekularnej ostatnich lat mogą przyspieszyć poznanie patogenezы otępienia, poprawić trafność diagnostyczną przez wprowadzenie nowych biomarkerów i zindywidualizować terapię dzięki zastosowaniu procedur farmakogenomiki i farmakometabolomiki w badaniach nad nowymi lekami.

Większość chorób neurozwyrodnieniowych wykazuje pewne wspólne cechy w odniesieniu do podłoża genetycznego, z zaangażowaniem wielu genów predisponujących do ich rozwoju, interakcji genom–środowisko, kompleksowych oddziaływań patogenetycznych, skutkujących złą reakcją na terapię. Głównym celem terapii uwzględniającej podłoże genetyczne jest zahamowanie progresji choroby przez modyfikację kaskady zmian obejmujących genomikę, proteomikę i metabolomikę (Banerjee i wsp. 2005; Lu 2003).

Brytyjscy i szwedzcy badacze proponują zastosowanie technik metabolomiki w badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi i w planowaniu indywidualnej strategii terapeutycznej. Metabolomika jest kompleksową analizą, swego rodzaju „fotografią” całej przemiany materii człowieka. Zastosowanie tej techniki w planowaniu terapii neurodegeneracji stwarza nadzieję, że na podstawie próbki biologicznej, np. na podstawie analizy moczu pacjentów z chA, przeprowadzonej przed rozpoczęciem terapii, będzie można w sposób zindywidualizowany podchodzić do terapii i przewidywać toksyczność proponowanych leków.

Uwarunkowania farmakogenetyczne/farmakogenomiczne mogą być odpowiedzialne nawet w 60–90% za zróżnicowane działanie leków i ich farmakodynamikę. Należy uwzględnić także fakt, że pacjenci z chorobą Alzheimera oraz innymi formami demencji wymagają często leczenia innymi lekami, wpływającymi na ich stan psychiczny, np. uspokajającymi, nasennymi, przeciwpyschotycznymi itp. Około 60–80% leków oddziałujących na OUN jest metabolizowanych przy udziale monooksyge-

naz z superrodziny genów CYP, a jak się przyjmuje, co najmniej 10–20% osób rasy kaukaskiej jest nośnikami zdefektowanych wariantów polimorfizmu genów CYP, w tym CYP2D6, co niewątpliwie wpływa na metabolizm wielu środków psychotropowych. Należy zgodzić się z sugestiami zawartymi w szeregu opracowań klinicznych, że wprowadzenie protokołu farmakogenetycznego/farmakogenomicznego zarówno do badań naukowych, jak i do praktyki klinicznej może przyspieszyć optymalizację terapii przez zastosowanie relatywnie tanich biofarmaceutyków oraz poprawę efektywności terapeutycznej i polepszenie bezpieczeństwa stosowanych leków (Sonkusare i wsp. 2005; Mizuno i wsp. 2003).

PIŚMIENNICTWO

- Adessi C, Soto C: Beta-sheet breaker strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Develop. Res.* 2002; 56: 184–193.
- Aisen B: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease. From secretase modulators to polymerization inhibitors. *CNS Drugs* 2005; 19: 989–996.
- Akaike A, Takatori YT, Kume T i wsp. Mechanism of neuroprotective effects of nicotine and acetylcholinesterase inhibitors: role of alpha 4 and alpha 7 receptors in neuroprotection. *J. Mol. Neuroscience* 2010; 40: 211–216.
- Alley GM, Bailey JA, Chen D i wsp. Memantine lowers amyloid-beta peptide levels in neuronal cultures and in APP/PS1 transgenic mice. *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 143–154.
- Antuono PG, Jones JL, Wang Y i wsp. Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with 1H-MRS at 0,5T. *Neurology* 2001; 56: 737–742.
- Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A i wsp. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312: 1195–1205.
- Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD003154.
- 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.
- Banerjee P, Samoriski G, Gupta S. Comments on "Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 313: 928–929.
- Beaudoin ME, Poirel VJ, Krushel LA. Regulating amyloid precursor protein synthesis through an internal ribosomal entry site. *Nucleic Acid Res.* 2008; 36: 6835–6847.
- Bozzao A, Floris R, Baviera ME i wsp. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlation with cortical atrophy and lesion load. *AJNR* 2001; 22: 1017–1018.
- Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ i wsp. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol. Aging* 1997; 16: 523–530.
- Cacabelos R, Yamatodani A, Niigawa H i wsp. Brain histamine in Alzheimer's disease. *Methodol. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1989; 11: 353–360.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics for the treatment of dementia. *Ann. Med.* 2002; 34: 357–379.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Meth. Mol. Biol.* 2008; 448: 213–357.
- Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Fernandez-Novoa L i wsp. Personalized medicine of dementia. *Gen-T. EuroEspes J.* 2009; 4: 18–48.
- Chen X, Magnotta VA, Duff K i wsp. Donepezil effects on cerebral blood flow in older adults with mild cognitive deficits. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 18: 178–185.
- Cummings JL. Drug therapy: Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 56–67.
- Danysz W, Parson CG, Möbius H-J i wsp. 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.
- Dobryszczycka W, Leszek J. Metaboliczne podstawy choroby Alzheimera. (W:) Demencje wieku podeszłego. Patomechanizm i strategie leczenia. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2004.
- Dong H, Yuede CL, Coughlan C i wsp. Effects of memantine on neuronal structure and conditioned fear in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33: 3226–3236.
- Dziewczapolski G, Glogowski CM, Masliah E i wsp. Deletion of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor gene improves cognitive deficits and synaptic pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2009; 29: 8805–8815.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S i wsp. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1283–1290.
- Farlow MR, Hake A, Messina J i wsp. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 417–422.
- Floden AM, Li S, Combs CK. β -amyloid-stimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of Tumor Necrosis Factor- α and NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2005; 25: 2566–2575.
- Francis PT. Neuroanatomy/pathology and the interplay of neurotransmitters in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65 (Suppl. 3): S5–S9.
- Haues M-IR, Perry NSL, Houghton PJ. Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytother. Res.* 2003; 17: 1–18.
- Hemmeter UM: State of the Art. Treatment of cognitive, behavioral and psychopathological symptoms of Alzheimer's disease. (In:) Bahrer-Kohler S. (editor): Self management of chronic disease. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009: 47–56
- Inglis B. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int. J. Clin. Practice* 2002; 127: 45–63.
- Jacobson SA, Sabbagh MN. Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects. *Exp. Opin. Drug Metabol. Toxicology* 2008; 4: 1363–1369.
- Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6: 61–67.
- Karlawish JHT. The search for a coherent language: the science and politics of drug testing and approval. *Ethics Law Aging Rev.* 2002; 8: 39–56.
- Kiura N, Komatu H, Ogira H i wsp. Comparison of donepezil and memantine for protective effect against amyloid-beta (1–42) toxicity in rat septal neurons. *Neurosci. Lett.* 2005; 391: 17–21.
- Launer LJ, Jama JW, Ott A i wsp. Histamine H2 blocking drugs and the risk for Alzheimer's disease: the Rotterdam study. *Neurobiol. Aging* 1997; 18: 257–259.

35. Le Moal L, Mayo W. New insights into the role of neuroactive steroids in cognitive aging. *Exp. Gerontol.* 2004; 256: 195–204.
36. Leszek J, Basinski T, Kiejna A i wsp. Donepezil protects monocytes from beta-amyloid-induced heath. *Neurobiol. Aging* 2004; (Suppl. 2): S434.
37. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS 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.
38. Mizuno M, Yamada K, He J i wsp. Involvement of BDNF receptor TrkB in spatial memory formation. *Learn. Mem.* 2003; 10: 108–115.
39. Nakamura T, Lipton SA. Preventing Ca²⁺ mediated nitrosative stress in neurodegenerative diseases: possible pharmacological strategies. *Cell Calcium* 2010;2:190–197
40. 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. *Neuropharmacol.* 2007; 53: 609–723.
41. Periclou AP, Ventura D, Sherman T i wsp. Lack of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between memantine and donepezil. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1389–1394.
42. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N: Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am. J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704–715.
43. Pinksdtaff JK, Chappell SA, Mauro VP i wsp. Internal initiation of translation of five dendritically localized neuronal mRNAs. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 2770–2775.
44. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J i wsp. 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 6 month study. *J. Alzheimers Dis* 2008; 5: 83–89.
45. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2003; 3: 275–308.
46. Sachs AB. Cell cycle-dependent translation initiation: IRES elements prevail. *Cell* 2000; 101: 243–245.
47. Shea TB, Ortiz D, Nicolosi RJ i wsp. Nanosphere-mediated delivery of vitamin E increases its efficacy against oxidative stress resulting from exposure to amyloid beta. *J. Alzheimer's Dis.* 2005; 7: 297–301.
48. Schjeide BM, McQuen MB, Mullin K. Assessment of Alzheimer's disease case – control associations using family-based methods. *Neurogenetics* 2009; 10: 19–25.
49. Seltzer B. Is long-treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitor the-rapy justified? *Drugs Aging* 2007; 24: 881–890.
50. Shua-Haim J, Smith J, Picard 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.
51. Silverman D. Brain 18-F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 594–607.
52. Snyder EM, Nong Y, Almeida CG i wsp. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nature Neurosci.* 2005; 8: 1051–1056.
53. Sochocka M, Zaczynska E, Leszek J i wsp. Effect of donepezil on innate antiviral immunity of human leukocytes. *J. Neurol. Sci.* 2008; 273: 75–80.
54. Song MS, Rauw G, Baker GB i wsp. Memantine protects rat cortical cultured neurons against β -amyloid-induced toxicity by attenuating tau phosphorylation. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 28: 1989–2002.
55. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders – memantine, a new hope. *Pharmacol. Res.* 2005; 51: 1–17.
56. Talantova M, Sanz-Blasco S., Zhang X. i wsp. ABeta induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *PNAS* 2013; 110 (27); www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1306832110.
57. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT i wsp. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer already receiving donepezil: donepezil.:a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
58. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 367–377.
59. Tune L, Tiseo PJ, Jeni J i wsp. Donepezil HCL (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer's disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Geriatr. Psych.* 2003; 11: 169–177
60. Ushuima Y, Okuyama C, Mori S i wsp. Regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: comparison between short and long-term donepezil therapy. *Ann. Nucl. Med.* 2006; 20: 425–429.
61. Veo BL, Krushel LA. Translation initiation of site human tau mRNA through an internal ribosomal entry site. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 16: 271–275.
62. Vetulani J, Leszek J. Neurochemia zaburzeń procesów poznawczych. *Perspektywy terapeutyczne.* (W:) Leszek J. (red.): Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003: 167–191.
63. Vetulani J. Memantina – nadzieja w leczeniu otępień i innych schorzeń neurodegeneracyjnych. *Psychoger. Pol.* 2004; 1: 39–50.
64. Wu TY, Chen Ch-P. Dual action of memantine in Alzheimer disease. A hypothesis. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2009; 48: 273–277.
65. Wu H-M, Tzeng N-S, Qian L i wsp. Novel neuroprotective mechanism of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34: 2344–2357.
66. Yao C, Raoufinia A, Gold 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.
67. Yasar S, Corrada M, Yandi P i wsp. Use of antihistamines and the risk of developing AD: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: S395.
68. Zhang HY, Tang XC. Huperzine B, a novel acetylcholinesterase inhibitor, attenuates hydrogen peroxide induced injury in PC 12 cells. *Neurosci. Lett.* 2000; 292: 41–44.
69. Zimny A, Sasiadek M, Leszek J i wsp. Does perfusion CT enable differentiating Alzheimer's disease from vascular dementia and mixed dementia? A preliminary report. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 114–120.
70. Zimny A, Sasiadek M, Leszek J i wsp. Analysis of correlations between the degree of cognitive impairment and results of perfusion CT in patients with dementia. *Med. Sci. Monitor* 2007; 13 (Suppl. 10): 23–30.

Autor do korespondencji:

Prof. Jerzy Leszek

Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. Pasteura 10, 50-229 Wrocław

tel.: +48 71 784 16 22

e-mail: jerzy.leszek@umed.wroc.pl