

## Praca pogładowa

Review

MARCIN FLIRSKI, TOMASZ SOBÓW

# Memantyna – strategia glutaminergiczna w leczeniu choroby Alzheimera

*Memantine – a glutamatergic strategy in the treatment of Alzheimer's disease*

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Do niedawna jedynymi lekami posiadającymi rejestrację do leczenia choroby Alzheimera (*AD – Alzheimer's disease*) były inhibitory cholinesterazy. Niniejsza praca poświęcona jest znaczeniu układu glutaminergicznego dla patogenezы i leczenia AD, z naciskiem na nową opcję terapeutyczną – antagonistę receptora NMDA, memantynę – i jej miejsce w strategii leczenia AD. W artykule uwzględniono mechanizm działania tego leku w szerszym kontekście dysfunkcji układu glutaminergicznego, a także wpływ memantyny na funkcje poznawcze, zaburzenia zachowania i funkcjonowanie chorych z AD oraz aspekty tolerancji i bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów w wieku podeszłym.

## SUMMARY

Until recently, cholinesterase inhibitors have been the only available option in the treatment of Alzheimer's disease (AD). This review is devoted to the role of glutamatergic system in the pathogenesis and therapy of AD, with a focus on a new drug – an NMDA receptor antagonist, memantine – and its place in the therapeutic strategy of AD. In this paper we give an overview of memantine's mechanism of action in a broader context of glutamatergic dysfunction in AD, and review data on the influence of memantine on cognitive functions, behavioural disturbances and functional status of AD patients. The aspect of tolerance and safety of memantine use in the elderly is also included.

---

**Słowa kluczowe:** memantyna, choroba Alzheimera, glutaminian, receptor NMDA

**Key words:** memantine, Alzheimer's disease, glutaminiane, NMDA receptor

---

## WSTĘP

Jednym z głównych wykładników jakości opieki medycznej w danym kraju jest przeciętna długość życia jego mieszkańców. Parametr ten, poddawany skrupulatnej ocenie przez socjologów i demografów, dość powszechnie ulega w ostatnich dziesięcioleciach istotnym zmianom, wtórnie do postępu medycyny i rosnącej świadomości zdrowotnej obywateli. Prognozy demograficzne przewidują konsekwentne utrzymywanie się tego trendu, a w krajach rozwijających

się nawet wzrost jego dynamiki. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na potencjalne socjoekonomiczne i medyczne zagrożenia związane z wydłużaniem życia ludzkiego i w konsekwencji przebudową struktury demograficznej społeczeństw (lub, ujmując to zjawisko mniej eufemistycznie, z ich starzeniem się). Jednym z oczywistych niebezpieczeństw jest wzrost zagrożenia grupą chorób, dla których podstawowym czynnikiem ryzyka jest wiek. Wśród schorzeń, które można by tak zaklasyfikować, szczególnie typowym przykładem są zespoły otępienne.

Badania epidemiologiczne konsekwentnie wskazują chorobę Alzheimera (AD – *Alzheimer's disease*) jako najczęstszą przyczynę otępienia w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej, jej rozpowszechnienie (szacowane na około 5-10% populacji powyżej 65 roku życia) jest wyraźnie skorelowane z wiekiem (14). Według prognoz WHO, w ciągu najbliższych 25 lat oczekiwana liczba chorych na AD prawie się podwoi (wzrost z około 60 do około 110 milionów chorych). Już w 1996 roku koszt opieki nad chorymi na AD w Stanach Zjednoczonych szacowany był na 155 miliardów dolarów (12). W kontekście powyższych trendów demograficznych i epidemiologicznych nietrudno przewidzieć jak olbrzymim balastem finansowym i społecznym będzie opieka nad otępiającymi pacjentami w niedalekiej przyszłości. Perspektywa ta jest jedną z przyczyn ogromnych oczekiwań związanych z postępem wiedzy na temat możliwości prewencji AD, opóźnienia wystąpienia choroby czy wreszcie jej leczenia. Niniejszy artykuł poświęcony jest dostępnej od niedawna strategii terapeutycznej w AD, polegającej na modulowaniu aktywności glutaminianu w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS – *central nervous system*).

## **HIPOTEZA CHOLINERGICZNA AD. INHIBITORY ACETYLOCHOLINESTERAZY**

AD jest nieodwracalnym, postępującym procesem neurodegeneracyjnym. Objawy kliniczne obejmują upośledzenie pamięci i innych funkcji poznawczych, zaburzenia zachowania i upośledzenie sprawności w zakresie tzw. czynności codziennych (ADL – *activities of daily living*). Do morfologicznych wykładników AD zaliczamy zanik neuronów, zmniejszenie liczby synaps oraz odkładanie się w CNS złogów patologicznych białek: 42-aminokwasowej izoformy białka  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta_{42}$ ) w postaci tzw. blaszek amyloidowych oraz związanego z mikrotubulami białka tau (*MAP-tau – microtubule-associated protein tau*) w postaci tzw. splątków neurofibrilarnych. 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 (ACh), wiążąc wystąpienie objawów klinicznych i ich nasilenie ze stopniem destrukcji układu cholinergicznego i wtórnymi zaburzeniami transmisji cholinergicznej (8). Przełomem w leczeniu AD, zainspirowa-

nym przez powyższą koncepcję, stało się wprowadzenie leków z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy (AChEI – *acetylcholinesterase inhibitors*), enzymu odpowiedzialnego za katabolizm ACh w szczelinie synaptycznej. Obecnie powszechnie stosowane są tzw. AChEI II generacji, do których zaliczamy donepezil, riwastygminę i galantaminę. Tę grupę leków cechuje dobry profil tolerancji oraz korzystny wpływ na funkcje poznawcze i zaburzenia zachowania w AD, co udowodniono w licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych (3). Aby realistycznie ocenić ich pozycję w strategii terapeutycznej AD warto jednak nie przeoczyć przynajmniej dwóch faktów. Po pierwsze, AChEI uzyskały rejestrację do leczenia wyłącznie łagodnych i średnio zaawansowanych stadiów AD; w otępieniu o znacznym nasileniu, z wyjątkiem postępowania czysto objawowego lekarze nie mieli pacjentom i ich opiekunom niczego do zaoferowania (lukę tę wypełniła dopiero memantyna, której poświęcony jest niniejszy artykuł). Po drugie, statystycznie znamienne przewaga AChEI nad placebo, wykazywana w badaniach klinicznych na populacjach kilkuset pacjentów, niekoniecznie (a przynajmniej nie zawsze) przekłada się na ich skuteczność w codziennej praktyce u konkretnego chorego. Odsetek chorych, u których pod wpływem AChEI stwierdza się istotną klinicznie poprawę w większości doniesień waha się między 25 a 50 % (średnio 34%) (10), niezależnie od ocenianego preparatu. Dwie trzecie pacjentów pobiera leczenie pomimo braku wyraźnego efektu terapeutycznego, co znajduje swoje odzwierciedlenie w wartości „*number needed to treat*” (NNT – ocenia ilu pacjentom trzeba podać lek, aby u jednego uzyskać istotną poprawę), która dla AChEI wynosi 12 (15).

## **ROLA GLUTAMINIANU W PATOGENEZIE AD. MECHANIZM DZIAŁANIA MEMANTYNY**

Z punktu widzenia deficytów poznawczych typowych dla AD, poza uszkodzeniem układu cholinergicznego najistotniejsza jest dysfunkcja układu glutaminergicznego. Glutaminian jest głównym neurotransmiterem pobudzającym w CNS. Działa on poprzez różne rodzaje receptorów, zarówno metabotropowych, jak i jonotropowych, spośród których dla prawidłowego przebiegu procesów poznawczych oraz rozwoju chorób neurodegeneracyjnych największe znaczenie można przypisać receptorowi NMDA (N-metylo-D-asparaginianowy). Glutami-

nian 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 receptorów NMDA prowadzi natomiast do niekontrolowanego napływu jonów wapnia do komórki, co jest przyczyną uszkodzenia i śmierci neuronów. Zjawisko to określane mianem ekscytotoksyczności (toksyczności z pobudzenia) stanowi jeden z wiodących mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do narastania zmian zwyrodnieniowych w CNS (5). Do wzrostu stężenia glutaminianu w AD przyczyniają się między innymi złoży A $\beta$  oraz rozpuszczalne oligomery tego białka. Nasilają one uwalnianie glutaminianu z zakończeń nerwowych oraz blokują jego wychwyty przez komórki glejowe, potęgując tym samym działanie toksyczne. Patologicznie podwyższone stężenie tego neuromediatora, poza bezpośrednim toksycznym działaniem na neurony, prowadzi z kolei do wzrostu syntezy białka MAP-tau oraz przyspiesza tworzenie splątków neurofibrylarnych (28). Nadmiar glutaminianu wywiera wreszcie swoiście niekorzystny wpływ na procesy pamięciowe w mechanizmie tzw. „szumu informacyjnego”. Hipoteza ta, sformułowana przez Parsons i Danysza (5) zakłada, że podwyższone stężenie glutaminianu (ale nie na tyle duże, żeby doprowadzić do śmierci neuronu w mechanizmie ekscytotoksyczności) prowadząc do ciągłej, choć nieregularnej stymulacji receptorów NMDA utrudnia „przebiecie się” rzeczywistego sygnału wapniowego niosącego istotną informację przez „glutaminianowy szum”, co uniemożliwia tworzenie śladu pamięciowego.

W licznych badaniach przedklinicznych wykazano neuroprotektoryjne właściwości antagonistów receptora NMDA (m.in. memantyny) (29). Substancje chemiczne o silnym powinowactwie do receptora NMDA, np. fencyklidyna i dizocylpina, poza pożądanym hamowaniem przekaźnictwa glutaminergicznego w warunkach nadmiernej aktywacji blokują również transmisję fizjologiczną, prowadząc w rezultacie do wystąpienia poważnych objawów niepożądanych na czele z psychozami (13). Memantyna wiąże się z receptorem NMDA ze średnią siłą, niekompetytywnie. Dzięki wyraźnej zależności od potencjału i szybkiej kinetyce łączenia się i dysocjacji od receptora NMDA memantyna normalizuje jego funkcję – zapobiega skutkom nadmiernego pobudzenia glutaminianem w warunkach patologicznych, nie blokując całkowicie aktywności fizjologicznej (5), co jest jednym z powodów bardzo dobrej tolerancji tego leku. Coraz więcej danych doświad-

czalnych sugeruje, że poza korzystnym wpływem na funkcje poznawcze w opisanym wyżej mechanizmie, stosowanie memantyny może też modyfikować (spowalniać) przebieg AD poprzez oddziaływanie z A $\beta$  oraz MAP-tau. Stosowanie memantyny u szczurów hamowało nadmierną fosforylację MAP-tau (prowadzącą do wytrącania się tego białka w postaci wewnątrzkomórkowych złogów i śmierci neuronu) (17), prowadziło również do istotnego obniżenia stężeń A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 i białka prekursorowego amyloidu (16) zaangażowanych w kaskadę procesów patologicznych prowadzących do rozwoju i progresji AD, minimalizując równocześnie ich toksyczność dla komórek nerwowych (21).

### WPŁYW MEMANTYNY NA FUNKCJE POZNAWCZE W AD

Korzystny wpływ memantyny na sprawność poznawczą pacjentów z AD wykazano jak do tej pory w kilku wieloośrodkowych, poprawnych metodologicznie (*RCT – randomized controlled trial*) badaniach klinicznych, w których udział wzięło około 2500 chorych. Do pierwszych badań włączono pacjentów z AD w stadiach umiarkowanym i głębokim, u których stosowano monoterapię memantyną (32, 25). Wyniki były jednoznacznie zachęcające pomimo istotnych różnic w profilu badanych populacji (pensjonariusze domów opieki w badaniu Winblada, chorzy mieszkający w społeczności, nieobjęci opieką instytucjonalną w badaniu Reisberga). Rezultaty tych prób klinicznych posłużyły za podstawę do rejestracji memantyny jako leku do leczenia umiarkowanie i znacznie nasilonego otępienia w AD zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych. Kolejnym krokiem była ocena skuteczności memantyny w terapii kombinowanej z AChEI. Tariot i wsp. wykazali, że dołączenie tego leku u chorych z AD leczonych stabilną dawką donepezylu od co najmniej 6 miesięcy przynosi istotne dodatkowe korzyści w zakresie wpływu na funkcje poznawcze w stosunku do klasycznej monoterapii AChEI (27). Do tego badania nie byli również rekrutowani chorzy z AD o łagodnym nasileniu.

Z kolei dane neurobiologiczne sugerują, że nadczynność układu glutaminergicznego, której ma przeciwdziałać stosowanie antagonistów receptora NMDA nie jest zjawiskiem typowym wyłącznie dla bardziej zaawansowanych stadiów AD. Wręcz przeciwnie, uważa się, że w AD o bardzo głębokim nasileniu dochodzić może do hypofunkcji tego układu

neuroprzebieżnikowego, związanej z obumieraniem neuronów glutaminergicznych (22). Logiczną konsekwencją takich obserwacji były badania kliniczne oceniające skuteczność memantyny w AD o lekkim i umiarkowanym nasileniu, zarówno w monoterapii (2, 23), jak i w skojarzeniu z AChEI (MEM-MD-12, wyniki dotychczas niepublikowane). Podobnie jak w przypadku prac wcześniej cytowanych udało się wykazać przewagę memantyny nad placebo (23), choć nie zawsze po 6 miesiącach stosowania leku jest ona na tyle duża by wykazać istotność statystyczną uzyskanych rezultatów (2), co autorzy tłumaczą nadspodziewanie dobrą odpowiedzią na placebo w ostatnich tygodniach badania. Po potwierdzeniu wstępnych, zachęcających doniesień w dalszych próbach można się spodziewać objęcia memantyny rejestracją do leczenia AD niezależnie od głębokości otępienia.

Badania oceniające wpływ memantyny na funkcje poznawcze w różnych stadiach AD doczekały się już podsumowań w postaci zbiorczych zestawień (20) i metaanaliz (6). Obróbką statystyczną objęto łączną populację 2300 pacjentów we wszystkich etapach zaawansowania choroby; taka liczebność grupy badanej pozwala na bezpieczniejsze wyciąganie wniosków w porównaniu z izolowanymi analizami poszczególnych badań. Wykazano statystycznie istotną przewagę memantyny w monoterapii nad placebo oraz trend w kierunku istotności statystycznej dla terapii skojarzonej memantyną z AChEI w porównaniu do stosowania wyłącznie AChEI; istotna przewaga memantyny nad placebo była widoczna niezależnie od stopnia zaawansowania choroby (6). Analiza czynnikowa stosowanych skal oceniających nasilenie kłopotów poznawczych (ADAS-Cog, SIB) uwidoczniła korzyści ze stosowania memantyny, zwłaszcza w takich domenach/podskalach jak: spełnianie poleceń, orientacja, rozumienie i zapamiętywanie procedur testowych (skala ADAS-Cog) oraz pamięć, funkcje językowe, orientacja, praxja, funkcje wzrokowo-przestrzenne (skala SIB) (20).

Doskonałość metodologiczna opisywanych wyżej badań staje się czasem paradoksalnie źródłem stawianych im zarzutów. Rygorystyczne kryteria włączania uczestników, liczne kryteria wykluczające, częste wizyty kontrolne, bardzo dokładne, acz żmudne metody oceny skuteczności leczenia (stosowanie licznych skal diagnostycznych), skrupulatna kontrola regularności przyjmowania leków – z powyższej listy wyłania się obraz procedury badawczej i populacji badanej dość odległych od standardów rutynowej, codziennej praktyki ambu-

latoryjnej. Z tego punktu widzenia warto również zwrócić uwagę na wyniki badań otwartych, naturalistycznych, obserwacyjnych, często traktowanych pobłaźliwie za ich niedostatki metodologiczne. Calabrese i wsp. poddali obserwacji 1845 pacjentów z AD, którym dodano memantynę do aktualnie stosowanego leczenia. Średnia punktacja w skali MMSE wzrosła z 15,4 do 17,9 punktu, co było wynikiem istotnym statystycznie. Odnotowano również poprawę w zakresie funkcji poznawczych w innych skalach wykorzystywanych w tym badaniu (NOSGER, EDM) (4). Rainer i wsp. uzyskali podobne rezultaty w swoim badaniu otwartym na populacji 377 pacjentów, również wykorzystując najprostsze narzędzie przesiewowe (warto zauważyć, że im mniej subtelne i rozbudowane narzędzie diagnostyczne, tym trudniej uwidocznili klinicznie i statystycznie istotny efekt badanej procedury terapeutycznej), jakim jest MMSE. Średni wynik w tym teście poprawił się o 1,61 punktu; co ciekawe memantyna okazała się skuteczniejsza w podgrupie pacjentów niepobierających uprzednio leczenia wpływającego na funkcje poznawcze niż u chorych stosujących równocześnie lub wcześniej AChEI lub inne leki prokognitywne (24). Na podstawie wyników tych dwóch prac można zaryzykować twierdzenie, że w rutynowej, codziennej praktyce memantyna sprawdza się równie dobrze jak w warunkach rygorystycznych procedur badawczych.

## WPLYW MEMANTYNY NA NIEPOZNAWCZE ASPEKTY AD

Z punktu widzenia klinicysty objawy AD podlegają istotnej ewolucji w miarę postępu choroby. U znacznego odsetka pacjentów, do dominujących we wczesnym etapie zaburzeń funkcji poznawczych (szczególnie upośledzenia pamięci deklarytywnej) w późniejszych stadiach choroby dołączają się zaburzenia nastroju, lęk, drażliwość, objawy psychotyczne (urojenia, halucynacje), agresja czy pobudzenie – w połączeniu z innymi zaburzeniami zachowania określane w piśmiennictwie angielskim zbiorczym terminem BPSD (*behavioral and psychological symptoms of dementia*). Dramatyczne upośledzenie funkcjonowania chorych, prowadzące do zaniku ich autonomii i postępującej w szybkim tempie zależności od opiekuna, jest w zdecydowanie większym stopniu następstwem burzliwej patologii psychiatrycznej niż zaburzeń poznawczych *per se*. Brak samodzielności pacjenta

stanowi olbrzymie obciążenie dla rodziny, opiekunów, generuje znaczne koszty bezpośrednio związane ze sprawowaniem opieki oraz jest źródłem trudnych do oszacowania kosztów społecznych. Zaburzenia zachowania oraz brak niezależności są także podstawowymi czynnikami decydującymi o instytucjonalizacji chorych z AD (7). W związku z tym ograniczenie deterioracji funkcjonowania oraz wydłużenie okresu wolnego od BPSD, a co za tym idzie maksymalizacja jakości życia chorych i złagodzenie obciążenia opieką stają się podstawowymi kryteriami oceny skuteczności każdego postępowania terapeutycznego w AD, zarówno z klinicznego, jak i administracyjnego punktu widzenia.

#### *Wpływ memantyny na zaburzenia zachowania i objawy neuropsychiatryczne w AD*

Już pierwsze badania kliniczne, w których zwrócono uwagę na wpływ memantyny na BPSD wykazały jej skuteczność w tym aspekcie psychopatologii AD, zarówno w monoterapii (25), jak i w skojarzeniu z AChEI (terapia kombinowana statystycznie skuteczniejsza niż monoterapia AChEI) (27). Sumaryczny wynik NPI w grupie kontrolnej otrzymującej placebo był znamienne wyższy zarówno w badaniu Reisberga, jak i Tariota, co jest odzwierciedleniem bardziej nasilonych BPSD i gorszego stanu klinicznego. Podobnie skuteczna okazała się memantyna w zmniejszaniu nasilenia zaburzeń zachowania u chorych z AD o nasileniu lekkim i umiarkowanym (23).

Wpływ memantyny na BPSD (podobnie jak na inne grupy objawów AD) doczekał się podsumowania w formie zbiorczych zestawień (11, 9) oraz metaanalizy (6). Hefting i Loft analizowali wyniki NPI u prawie 2200 pacjentów w każdym stadium AD, Gauthier i wsp. u 1788 chorych z wynikiem MMSE poniżej 20 punktów (kryterium przyjęte przez autorów wykluczające chorych w najwcześniejszym etapie choroby). Zestawienie Gauthier i wsp. dowiodło, że w grupie chorych z AD o nasileniu umiarkowanym i głębokim, po 6 miesiącach leczenia memantyna jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo w działaniu na BPSD. Po uwzględnieniu również „łagodnie” chorych (analiza Heftinga i Lofta) przewaga memantyny nad placebo w tym zakresie była numerycznie równie widoczna, jednak istotność statystyczna uzyskanego wyniku zależała od sposobu statystycznej obróbki danych: technika LOCF (*last observation carried forward*) przynosiła rezultat istotny statystycznie, natomiast wykorzystanie techniki OC (*observed ca-*

*ses*) kończyło się rezultatem na granicy istotności statystycznej ( $P=0,052$ ). Ta subtelna rozbieżność prowadzi wprost do logicznej konkluzji – memantyna jest mniej skuteczna w leczeniu zaburzeń zachowania w najłagodniejszym stadium AD niż w stadiach bardziej zaawansowanych. Próbuując ująć to bardziej precyzyjnie można by też powiedzieć, że memantyna szczególnie skutecznie łagodziła ten profil zaburzeń zachowania, który jest typowy dla późniejszych etapów choroby. Autorzy obu prac pokusili się również o szczegółową analizę czynnikową wpływu memantyny na każdą z 12 domen NPI, uzyskując prawie identyczne rezultaty. Statystycznie istotną przewagę memantyny nad placebo po 24 tygodniach leczenia wykazano dla domen: „urojenia”, „pobudzenie/agresja”, „drażliwość/chwiejność emocjonalna”. U chorych, u których już w momencie włączania do badania występowały BPSD istotną poprawę dzięki leczeniu memantyną uzyskano w domenach „urojenia”, „halucynacje”, „pobudzenie/agresja”, „rozhamowanie”; natomiast u chorych bez zaburzeń zachowania na początku stosowania memantyny istotnie skuteczniej niż placebo zabezpieczała ona przed pojawieniem się objawów z grup „pobudzenie/agresja”, „drażliwość/chwiejność emocjonalna” i „nocne zaburzenia zachowania”. Wnioski z dwóch wyżej opisanych prac potwierdza metaanaliza Dody i wsp., którzy wykazali istotną przewagę memantyny nad placebo we wpływie na BPSD u chorych w stadiach umiarkowanym i głębokim, nie udało się jej wykazać wyłącznie dla populacji chorych w stadiach lekkim i umiarkowanym (6).

Korzystny wpływ memantyny na częstość epizodów pobudzenia u chorych znajduje potwierdzenie również w częstości występowania objawów niepożądanych – w grupie placebo dotyczyły one znacznie większego odsetka pacjentów. W aspekcie działania na objawy agresji, pobudzenia i drażliwości (określanych łącznie jako zachowania zakłócające spokój – ang. *disruptive behaviour*) memantyna, ze względu na wysoką skuteczność i niskie ryzyko objawów niepożądanych jest lekiem unikalnym. Jej stosowanie może umożliwić redukcję liczby lub dawek leków towarzyszących, zwłaszcza neuroleptyków; bezpieczeństwo ich zażywania przez pacjentów z otępieniem, nawet w przypadku neuroleptyków atypowych, nie zostało dowiedzione ponad wszelką wątpliwość. Ponieważ pobudzenie i agresja są istotnymi czynnikami ryzyka instytucjonalizacji (7), wykorzystywanie memantyny w terapii AD ma również istotny walor społeczno-ekonomiczny.

### *Wpływ memantyny na funkcjonowanie chorych z AD*

W każdym z 3 opublikowanych badań przeprowadzonych na populacji pacjentów w umiarkowanym i zaawansowanym stadium AD (32, 25, 27) wykazano istotną poprawę funkcjonowania chorych oraz ograniczenie ich zależności od opiekuna w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zdaniem autorów, pozytywny wpływ memantyny na ADL może wynikać z bezpośredniego działania neuroprotektynowego lub pośrednio ze sprzyjającego działania na funkcje poznawcze.

Podsumowania tego aspektu leczenia w pracach obejmujących chorych z większym stopniem nasilenia choroby podjęli się Winblad i wsp. Analizie poddano łączną populację ponad 1000 chorych. Półroczne stosowanie memantyny wiązało się w tej grupie z istotnie statystycznie mniej nasiloną deterioracją funkcjonowania, wyrażaną spadkiem punktacji w skali ADCS-ADL<sub>19</sub>; poprawie uległy także wyniki pacjentów ocenianych skalą G2 (31). Szczegółowa analiza czynnikowa powyższych narzędzi badawczych pozwoliła udowodnić statystycznie istotną przewagę memantyny nad placebo w podpunktach „znajdowanie przedmiotów”, „konwersacja”, „oglądanie telewizji”, „dbałość o wygląd” (ang. *grooming*) oraz „korzystanie z toalety” (skala ADCS-ADL<sub>19</sub>). W skali G2 chorzy przyjmujący aktywną substancję wypadli lepiej w 16 z 17 podpunktów, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w aż sześciu z nich: sprawności wstawania, poruszania się, ubierania się, jedzenia, przyjmowania płynów i korzystania z toalety. Warto podkreślić zbieżność uzyskanych wyników mimo zupełnie odmiennych pod względem funkcjonalnym populacji badanych – pensjonariuszy domów opieki (32) oraz chorych nieobjętych opieką instytucjonalną (25, 27), przy jakościowych i ilościowych różnicach w ich ADL, zaawansowaniu choroby i sytuacji życiowej.

Korzystnego wpływu memantyny na ADL chorych z AD nie wykazano w badaniach koncentrujących się na populacji pacjentów w łagodnym i umiarkowanym stadium choroby (2, 23). Powyższe obserwacje potwierdzają wyniki metaanalizy, w której odzwierciedlenie znalazły statystycznie istotne korzyści funkcjonalne, które odnoszą chorzy mniej samodzielni, natomiast u pacjentów w początkowych stadiach choroby wpływ memantyny był porównywalny z placebo (6).

Istotnie korzystny wpływ stosowania memantyny na ADL zaobserwowano również w badaniu otwar-

tym (24). Co ciekawe, podobnie jak w przypadku funkcji poznawczych, efekt ten był wyraźniejszy dla pacjentów nieleczonych wcześniej lekami stosowanymi w otępieniach w porównaniu z chorymi „przestawionymi” na memantynę lub stosującymi leczenie skojarzone.

Oryginalne podejście do aspektu funkcjonowania chorych z AD zaprezentowano w subanalizie badania Reisberga i wsp. (26). Autorzy doszli do wniosku, że ocena samodzielności chorych przy pomocy suchego wyniku liczbowego w skali ADCS-ADL<sub>19</sub> jest mało czytelna i trudna do przełożenia na język praktyczny. W celu uproszczenia interpretacji otrzymanych wyników postanowili – zamiast ilościowego sposobu oceny wykorzystanego w oryginalnym badaniu – zastosować metodę jakościową. Wykorzystując procedury statystyczne uczestników badania zaklasyfikowano do dwóch zbiorów: „zależni od opiekuna” oraz „autonomiczni”. Głównym celem autorów była próba znalezienia dodatkowych zmiennych, które – poza niższymi wynikami w skalach oceniających ADL na początku badania – decydowałyby o przypisaniu pacjentów do grupy „autonomicznej” po 28 tygodniach jego trwania. Udało się zidentyfikować dwa takie parametry: przynależność do grupy leczonej memantyną oraz późny początek choroby (po 65 roku życia). Wartość predykcyjna obu warunków była podobna; spełnienie któregoś z nich około trzykrotnie zwiększało szansę na znalezienie się w zbiorze „autonomicznym” na zakończenie badania (w porównaniu do odpowiednio: grupy kontrolnej otrzymującej placebo lub pacjentów cierpiących na AD o wczesnym początku). Leczenie memantyną chorych w umiarkowanym i zaawansowanym stadium AD wydłużało więc znacząco okres ich samodzielnego funkcjonowania i opóźniało przejście do etapu zależności od opiekuna. Zdaniem autorów tak definiowana autonomia wydaje się odgrywać kluczową rolę, co potwierdzają jej ewidentne związki z głównymi wymiarami choroby: stopniem zaawansowania, nasileniem zaburzeń poznawczych, funkcjonalnych i BPSD oraz obciążeniem opieką (26).

Wnioski z powyższych rozważań są zbieżne z wcześniejszą farmakoekonomiczną analizą stosowania memantyny, w której, poza istotnymi oszczędnościami ekonomicznymi, wykazano znacząco mniejsze obciążenie opieką nad pacjentami leczonymi memantyną w porównaniu do grupy placebo; zysk ten był równy przeciętnie 52 godzinom czasu opiekunów (30).

Zbiorcze zestawienie metodologii i rezultatów badań klinicznych memantyny opisanych w tekście

Badanie	Typ badania	Populacja badana	Interwencja	Stosowane skale	Wpływ memantyny na				Tolerancja
					Ocenę globalną	Funkcje poznawcze	BPSD	ADL	
Winblad i Poritis'1999	RCT (12 tyg.)	AD / VaD (151) ***	MEM 2x5 mg Placebo	CGI-C, BGP, D-scale	+	?	0	+	0
Reisberg i wsp.'2003	RCT (28 tyg.)	AD (252) **/****	MEM 2x10 mg Placebo	CIBIC+, ADCS-ADL <sub>19</sub> , SIB, MMSE, GDS, FAST, NPI	+	+	+	+	+
MEM-MD-01	RCT (24 tyg.)	AD (350) **/****	MEM 2x10 mg Placebo	SIB, ADCS-ADL <sub>19</sub> , CIBIC+, NPI	+	+	0	+	+ / 0
Tariot i wsp.'2004	RCT (24 tyg.)	AD (404) **/****	MEM 2x10 mg Placebo (+ DPZ)	SIB, ADCS-ADL <sub>19</sub> , CIBIC+, NPI	+	+	+	+	+
Peskind i wsp.'2006	RCT (24 tyg.)	AD (403) **/****	MEM 2x10 mg Placebo	CIBIC+, ADAS-Cog, ADCS-ADL <sub>33</sub> , NPI	+	+	+	0	0 / -
Bakchine i wsp.'2005	RCT (24 tyg.)	AD (470) **/****	MEM 2x10 mg Placebo	CIBIC+, ADAS-Cog, ADCS-ADL <sub>33</sub> , NPI	+	+	0	+ / 0	0 / -
MEM-MD-12	RCT (24 tyg.)	AD (433) **/****	MEM 2x10 mg Placebo (+ AChEI)	CIBIC+, ADAS-Cog, ADCS-ADL <sub>33</sub> , NPI	+	+	0	0	+ / 0
Calabrese I wsp.'2005	bad. otwarte (24 tyg.)	AD (1845) **/****	MEM 2x10 mg Placebo (+ ew.inne leki)	MMSE, NOSGER, EMD, CGI-C	+	+	+	+ / -	+
Rainer i wsp.'2005	bad. otwarte (16 tyg.)	AD (377) **/****	MEM 2x10 mg Placebo (+ ew.inne leki)	MMSE, różne ADL, CGI-C	+	+	?	+	+

Znaczenie stosowanych skrótów i symboli:

RCT – randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślepią próbą;

AD – choroba Alzheimer; VaD – otępienie naczyniowe

(252) – 252 pacjentów w badaniu;

\*\*/\*\*\*\* – choroba Alzheimer o nasileniu (odpowiednio) łagodnym/umiarkowanym/głębokim;

MEM – memantyna; DPZ – donepezyl; AChEI – inhibitor cholinesterazy;

BPSD – zaburzenia zachowania i objawy neuropsychiatryczne w otępieniu; ADL – sprawność funkcjonowania chorego;

(+) – memantyna skuteczniejsza / lepiej tolerowana niż placebo [skuteczna/ dobrze tolerowana w bad. otwartych]

(0) – memantyna równie skuteczna / równie dobrze tolerowana jak placebo

(-) – memantyna mniej skuteczna / gorzej tolerowana niż placebo [nieskuteczna / źle tolerowana w bad. otwartych]

(?) – nie badano

## WPLYW MEMANTYNY NA GLOBALNĄ OCENĘ STANU CHORYCH Z AD

Metaanaliza badań, w których wykorzystano ten mało precyzyjny, acz bardzo sugestywny sposób pomiaru wyjątkowo jednoznacznie demonstruje przewagę memantyny nad placebo. Globalna ocena chorych w grupie aktywnie leczonej była istotnie statystycznie korzystniejsza niż w grupie kontrolnej, niezależnie od wykorzystanej techniki statystycznej (LOCF *vs* OC), stopnia zaawansowania AD (nasilenie łagodne i umiarkowane *vs* umiarkowane i głębokie), czy leczenia towarzyszącego (monoterapia *vs* leczenie skojarzone z AChEI) (6). W tak przekonujący sposób korzyści ze stosowania memantyny nie wykazano ani dla funkcji poznawczych, ani dla BPSD czy ADL analizowanych w sposób izolowany. Podobnych argumentów dostarczają wyniki badań otwartych, w których brak pogorszenia (poprawa lub stabilizacja) stwierdza się po kilku miesiącach leczenia u około 80 % chorych (z czego około 70% przypada na któryś ze stopni poprawy w skali CIBIC-Plus) (4, 24).

Pośrednim wykładnikiem ogólnej skuteczności leczenia jest także (opisany wyżej) parametr NNT. Na podstawie wyników dwóch badań w populacji chorych z otępieniem umiarkowane i znacznie nasilonym (32, 25) autorzy oszacowali wartość tego wskaźnika dla memantyny na 3 – 6 dla oceny globalnej, 7 dla funkcji poznawczych oraz 4 – 8 dla ADL (18), co przekłada się na kliniczną skuteczność oscylującą między małą i umiarkowaną. Należy oczywiście założyć, że w populacji łagodnie chorych wartości te byłyby znacznie wyższe (przydatność leku mniejsza). Dla przypomnienia, wartość NNT dla AChEI wyniosła 12 (15).

## TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA MEMANTYNY

Rezultaty randomizowanych badań klinicznych konsekwentnie i bez wyjątków podkreślały bezpieczeństwo stosowania memantyny związane z bardzo dobrą tolerancją takiego leczenia. Ten aspekt terapii również poddano zbiorczej analizie w zestawieniach 6-miesięcznych RCT (6) oraz podsumowaniu wszystkich badań klinicznych w AD i otępieniu naczyniowym, łącznie z otwartymi kontynuacjami tych badań (1). Konkluzje autorów obu prac są zbieżne. Odsetek uczestników badania zgłaszających skargi na jakiegokolwiek objawy niepożądane (AEs – *adverse events*) był porów-

nywalny w grupach aktywnie leczonej i kontrolnej. Większość AEs w grupie aktywnie leczonej zostało ocenionych jako łagodne lub co najwyżej średnio nasilone i niezwiązane ze stosowaniem memantyny. Profil raportowanych AEs był typowy dla populacji w starszym wieku i chorób towarzyszących (1). Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (z dowolnego powodu) był porównywalny w grupie leczonej i grupie placebo. Na taki rezultat wpływ miały głównie próby kliniczne, do których włączano chorych w stadium łagodnym i umiarkowanym; wśród pacjentów z bardziej zaawansowanym AD dyskontynuacje zdarzały się istotnie częściej w grupie placebo. Dokładnie te same wnioski dotyczą chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu AEs – sumarycznie odsetek ten był porównywalny w obu grupach, w grupie chorych z umiarkowanym i nasilonym AD aktywne leczenie rzadziej wiązało się z istotnymi klinicznie AEs niż przyjmowanie placebo. Porównywalny w obu grupach był również odsetek zgonów. Chorzy przyjmujący memantynę częściej skarżyli się na nadciśnienie, zaparcia, wymioty, senność i zaburzenia chodu (wszystkie te AE występowały u <5% chorych aktywnie leczonych). Istotnie statystycznie niższy niż w grupie kontrolnej był natomiast odsetek epizodów pobudzenia i zachowań agresywnych (6). Niebagatelne kliniczne znaczenie tego znaleziska omówiono szerzej w akapicie dotyczącym BPSD. Stosowanie memantyny nie wiązało się również z klinicznie istotnymi zmianami ciśnienia tętniczego, tętna, obrazu krwi czy parametrów biochemicznych (1). Wszystkie powyższe obserwacje zachowują aktualność nie tylko w kontekście 6-miesięcznych badań klinicznych, lecz także w długoterminowych badaniach obserwacyjnych (faza otwartej kontynuacji RCT).

## PODSUMOWANIE

Memantyna jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia AD, który nie działa w mechanizmie cholinergicznym. Minimalizowanie konsekwencji nadczynności układu glutaminergicznego, poza potwierdzonym w licznych badaniach klinicznych efektem objawowym, może mieć również – poprzez wpływ na metabolizm A $\beta$  i fosforylację MAP-tau – znaczenie dla przebiegu choroby. Prawdopodobnie najlepszą formą podsumowania rozważań poświęconych różnym aspektom klinicznej skuteczności memantyny jest zacytowanie najbardziej aktualnych (i formułowanych w bardzo konserwatywny i ostrożny sposób) wniosków recenzen-



tów poważanej bazy Cochrane (19). Zdaniem autorów, w AD o nasileniu umiarkowanym i głębokim wykazano istotny statystycznie korzystny wpływ memantyny na funkcje poznawcze, ADL i BPSD, poparty wyraźną poprawą ogólnej oceny w skali CIBIC-Plus. W łagodnym i umiarkowanym stadium AD wykryto niewielki korzystny wpływ na funkcje poznawcze, który nie przełożył się jednak na praktyczną poprawę w ocenie globalnej (mikroskopijna poprawa w skali CIBIC-Plus). Wpływ memantyny na funkcjonowanie czy zaburzenia zachowania w tej grupie chorych powinien być przedmiotem dalszych badań. W obu grupach memantyna była dobrze tolerowana, a jej stosowanie można uznać za bezpieczne (19).

## PIŚMIENNICTWO

- Alva G, Farlow MR, Porsteinsson A, Graham SM, Lee G, Jonas JM. Update of memantine safety in short and long-term treatment of dementia. Poster presented at the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists 8th Annual Meeting 2005, San Diego, CA.
- Bakchine S, Pascual-Gangnant L, Loft H. Results of a randomised, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe. Poster presented at the 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) 2005, Athens, Greece.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005593.
- Calabrese P, Essner U, Forstl H. Efficacy and tolerability of memantine in a naturalistic AD population. Poster presented at the 8th World Congress of Biological Psychiatry 2005, Vienna, Austria.
- Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis of mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000; 2: 85-97.
- Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM, Bell JM, for the Memantine Study Group. Meta-analysis of 6-month memantine clinical trials in Alzheimer's disease, 2005.
- Ferris SH, Steinberg G, Shulman E, Kahn R, Reisberg B. Institutionalization of Alzheimer's disease patients: reducing precipitating factors through family counseling. *Home Health Care Serv Q* 1987; 8: 23-51.
- 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.
- Gauthier S, Cooper J, Loft H. Memantine improves behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Poster presented at the 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD) 2006, Madrid, Spain.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14 (S1): 3-10.
- Hefting N, Loft H. Memantine improves behavioural symptoms in patients with mild to severe Alzheimer's disease. Poster presented at the 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) 2005, Athens, Greece.
- Jonsson B, Jonsson L, Wimo A. Cost of dementia. W: *Dementia*. May M, Sartorius N (red.), John Wiley & Sons, Londyn, 2000: 335-363.
- Kornhuber J, Weller M. Psychogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 135-144.
- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD i wsp. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-1746.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Lo-Lou MM i wsp. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564.
- Lahiri D, Bailey J, Chen DM, Farlow MR, Banerjee PK. Memantine decreases the levels of Alzheimer  $\beta$ -amyloid proteins in rat primary cortical neurons and human neuroblastoma cells. Poster presented at the Society of Biological Psychiatry 60th Annual Meeting 2005, Atlanta, GA.
- Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett* 2004; 566: 261-269.
- Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 919-25.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
- Mecocci P, Hefting N, Loft H. Memantine benefit on cognition in mild to severe Alzheimer's disease. Poster presented at the 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) 2005, Athens, Greece.
- Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res* 2002; 958: 210-221.
- Olney JW, Wozniak DF, Farber NB. Excitotoxic neurodegeneration in Alzheimer disease. New hypothesis and new therapeutic strategies. *Arch Neurol* 1997; 54: 1234-1240.
- 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.
- Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C, Chirkidjian JJ, Hochmayer I. Memantine in Alzheimer's disease in everyday medical practice. Poster presented at the 8th World Congress of Biological Psychiatry 2005, Vienna, Austria.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
- Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, Francois C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 458-64.
- 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: 317-24.
- Vetulani J. Układ glutamatergiczny w chorobie Alzheimer. *Psychogeriatr Pol* 2004; 1: 29-38.
- Wenk GL, Danysz W, Mobley SL. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol* 1995; 293: 267-270.

30. Wimo A, Winblad B, Stoffler A, Wirth Y, Mobius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 327-40.
31. Winblad B, Hefting N, Loft H. Memantine benefits on functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. Poster presented at the 9th Congress of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) 2005, Athens, Greece.
32. 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.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Marcin Flirski*

*Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych*

*Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

*ul. Czechosłowacka 8/10*

*92-216 Łódź*

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

*mflirski@csk.umed.lodz.pl*

---