

*Stanisław Pużyński*

## **Postępowanie farmakologiczne w otępieniu typu alzheimerowskiego**

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Praca zawiera przegląd podejmowanych od wielu lat prób pomocy farmakologicznej chorym z otępieniem typu alzheimerowskiego (o.a.). Analiza piśmiennictwa wskazuje, że wciąż nie dysponujemy środkami hamującymi postęp choroby (narastanie zmian zwyrodnieniowych, otępienia, zniedołężnienia). Większość badań klinicznych z tego zakresu przeprowadzanych w latach 60. i 70. wykazuje poważne mankamenty metodologiczne, ich wyniki nie uprawniają do wiążących wniosków. Nowe, poprawne metodologicznie badania (lata 80. i 90.) wskazują, że w leczeniu objawowym o.a. są przydatne środki wzmagające przekazywanie cholinergiczne, zwłaszcza inhibitory esterazy acetylocholinowej, które u części chorych z otępieniem łagodnym i umiarkowanym poprawiają pamięć i procesy poznawcze. Wartość terapeutyczna innych leków wymaga dalszych badań. W pracy omówiono perspektywy wprowadzenia leków hamujących narastanie zmian degeneracyjnych w o.u.n. oraz zasady farmakoterapii zaburzeń psychicznych (depresja, lęk, podniecenie i in.) występujących w przebiegu choroby Alzheimerera.

### **1. Wstęp**

Zahamowanie lub spowolnienie narastania zaburzeń procesów poznawczych występujących w chorobie Alzheimerera (CH.A.), nie mówiąc już o profilaktyce tego schorzenia, jest wyzwaniem, które podjęła współczesna neurochemia i neurofarmakologia (por.: Marini i Davis, 1995, Schneider, 1996, Shvaloff i wsp. 1996, Whyte i wsp. 1994), chociaż problemy te nie były obojętne psychiatrom i farmakologom w poprzednim ćwierćwieczu.

Wyraźna akceleracja poszukiwań wiąże się ze świadomością dużego rozpowszechnienia tej grupy zaburzeń otępiennych oraz z możliwością wczesnego rozpoznawania i co za tym idzie – potencjalną szansą na wczesną interwencję terapeutyczną. Niestety, trudno jest uznać, aby dotychczasowe wysiłki farmakologów i klinicystów przyniosły znaczący postęp. Wiele wskazuje, że jedną z przyczyn niezbyt dużych sukcesów jest wieloprzyczynowy charakter zaburzeń procesów poznawczych, który należy brać pod uwagę u znacznego odsetka chorych z CH.A.

Druga grupa problemów – to trudności metodologiczne związane z badaniem leków prokognitywnych, które są często źródłem przedwcześnie optymistycznych wniosków, a potem rozczarowania i niewiary w możliwość pomocy osobom z otępieniem, a co za tym idzie rezygnowania nawet z prób terapii zaburzeń pamięci.

Liczba środków stosowanych w przeszłości, a proponowanych lub używanych obecnie w leczeniu omawianej grupy zaburzeń otępiennych przekracza 200, co wskazuje na duże zainteresowanie problemem terapii, z drugiej jednak strony dowodzi małej skuteczności licznych strategii terapeutycznych. Wśród środków, którym przypisywano działanie terapeutyczne lub tych, które są przedmiotem zainteresowania współczesnych klinicystów i neurofarmakologów – można wyodrębnić następujące grupy (por. też: Marin i Davis, 1995, Schneider, 1996, Shvaloff i wsp. 1996, Whyte i wsp. 1994):

- Leki nootropowe i poprawiające metabolizm mózgowy
- Psychostimulantia
- Leki poprawiające krążenie mózgowe i obniżające ciśnienie
- Leki przeciwzakrzepowe
- Leki obniżające hipoksję o.u.n.
- Witaminy
- Leki przeciwzapalne
- Środki chelatujące glin
- Środki wywierające wpływ na neuroprzebieżność:
  - ↑ NA, DA
  - ↑ GABA
  - ↑ 5-HT
  - ↑ ACh
- Antagoniści kanałów wapniowych
- Aminokwasy pobudzające
- Neuropeptydy
- Neurotrofiny (NGF)
- Środki zapobiegające syntezie białka-tau i gromadzeniu amyloidu (plany)
- Terapia kombinowana.

Już pobieżna analiza tego wykazu wskazuje, że wśród leków, które stosowano lub które wciąż wzbudzają zainteresowanie można wyodrębnić trzy duże grupy; mianowicie leki, których wpływ na ośrodkowy układ nerwowy jest niespecyficzny, ogólny, ich stosowanie może wiązać się z poprawą metabolizmu mózgu i wtórną poprawą neuroprzebieżności, druga grupa – to środki, które wywierają bardziej selektywny wpływ na czynność ośrodkową układu nerwowego, w tym te, które poprawiają określony(ne) rodzaj(e) neuroprzebieżności oraz trzecia, obejmująca środki, które mogą hamować rozwój zmian degeneracyjnych w mózgu (którym przypisywany jest udział w patogenezie CH.A).

## **2. Terapia choroby Alzheimera w świetle współczesnych danych o patogenezie**

Etiologia otępienia alzheimerowskiego (O.A.) pozostaje wciąż mało poznana, więcej wiadomo na temat patogenezy zaburzenia.

Współczesne badania wyraźnie wskazują, że procesy degeneracyjne o.u.n. prowadzą do poważnych zaburzeń we wszystkich podstawowych układach

neuroprzebieżnikowych i neuromodulacyjnych, w tym tych, którym przypada podstawowe znaczenie w procesach mnesticznych (por. tabela 1).

Tabela 1. Zaburzenia neuroprzebieżnictwa w O.A.

	Kora	Hipokamp	Podwzgórze	Płyn mózg.-rdzen.
AChE	↓	↓		↓
M rec	↑	→		
N rec	↓			
DA		↓	↓	
HVA	↑			↓
NA	↓	↓	↓	
MHPG				↑
DA-beta-OH	↓	↓		
5-HT	↓	↓	↓	
5HIAA	↓	↓	↓	↓
MAO-B	↑	↑		
Receptory NMDA	↓			

Zaburzenia funkcji większości układów wiążą się z uszkodzeniem części presynaptycznej neuronów, jak też części postsynaptycznej, upośledzeniu ulega również biosynteza substancji neuroprzebieżnikowych. Okoliczności te mają istotne implikacje praktyczne, mogą ułatwiać planowanie strategii terapeutycznych, a jednocześnie umożliwiają interpretację niepowodzeń terapeutycznych, np. na ogół małej skuteczności prekursorów niektórych substancji przebieżnikowych, których utylizacja w torach biosyntezy może okazać się mało efektywna, ułatwiają też rozumienie, dlaczego bardziej skuteczne są inhibitory degradacji tych substancji albo też agoniści receptorów postsynaptycznych. Dotychczasowe wyniki badań patogenezy O.A. oraz analiza wyników leczenia ukierunkowanego na modulowanie neuroprzebieżnictwa wydają się wskazywać, że większą wartość terapeutyczną mają metody, w których interwencja farmakologiczna dotyczy jednocześnie kilku mechanizmów (synteza, degradacja, uwalnianie neuroprzebieżnika) niż stosowanie środka o jednym mechanizmie działania. Biorąc pod uwagę wieloukładowy charakter zmian patogenetycznych – należy sądzić, że przyszłe strategie terapeutyczne obejmą próby jednoczesnego oddziaływania na kilka systemów neuroprzebieżnikowych (np. na układ cholinergiczny, noradrenergiczny i serotonergiczny).

Przedstawione w skrócie metody terapii, których istotą jest doraźne korygowanie zaburzonego neuroprzebieżnictwa, są przydatne we wczesnych stadiach O.A. (otępienie łagodne lub o średnim nasileniu), mogą przejściowo poprawiać pamięć i łagodzić problemy behawioralne osób dotkniętych CH.A. i poprawiać jakość ich życia, natomiast prawdopodobnie nie wywierają istot-

nego wpływu na postęp choroby, tzn. nie hamują narastania zmian degeneracyjnych i nie zapobiegają zniedołężnieniu. Drugi kierunek poszukiwań zmierza do uzyskania środków, które takie działanie mogłoby wywierać. Byłyby to leki wywierające wpływ na podstawowe procesy patogenetyczne choroby. Jak dotychczas leków takich nie uzyskano, zaś środki, którym przypisuje się omawiane działanie wciąż znajdują się w fazie ocen eksperymentalnych i nie mogą być zalecane w praktyce klinicznej (np. NGF, środki hamujące syntezę białka-tau i powstawanie amyloidu).

### **3. Problemy metodologiczne związane z badaniem leków w otępieniu typu alzheimerowskiego**

Już nawet pobieżna lektura publikacji z zakresu farmakoterapii O.A. jest źródłem frustracji, zawiera bowiem informacje niepewne, sprzeczne, niekiedy wykluczające się. Entuzjastyczne oceny jednych autorów są kwestionowane przez innych, których wyniki stosowania danego leku okazały się mierne lub negatywne. Objętość i cel tego rozdziału uniemożliwiają dokładniejszą analizę przyczyn takich paradoksalnych sytuacji, które wynikają z trudności metodologicznych doboru chorych do badań. W tej sytuacji analizę taką zastąpiłem zestawieniem listy czynników (por. tabela 2), które mogą rzutować na końcową ocenę efektów farmakoterapii i być przyczyną niekiedy przedwcześnie optymistycznych lub nieusprawiedliwionych negatywnych wniosków. Czytelników zainteresowanych tymi zagadnieniami odsyłam do opracowań źródłowych i prac poglądowych (por. m.in.: Gershon i wsp. 1994, Spiegel i Irwin, 1986).

Znaczenie licznych czynników wymienionych w tabeli 2 jest oczywiste i nie budzi poważniejszych wątpliwości, ich pominięcie lub niedocenianie, przy ocenie efektów stosowania leku poprawiającego procesy poznawcze, może prowadzić (i często prowadzi) do nieuprawnionych lub fałszywych wniosków. Do tej grupy czynników zaliczyć należy: depresję, lęk, zaburzenia snu, przynglenie świadomości, które mogą wybitnie nasilać zaburzenia pamięci (ale na okres przejściowy, co może być źródłem fałszywego wniosku o skuteczności badanego preparatu). Dotyczy to również chorób narządu krążenia, zaburzeń przemiany materii, niedoborów witaminowych, zaburzonej funkcji wątroby i nerek, które mogą wydatnie upośledzać metabolizm tkanki nerwowej. Leczenie tych zaburzeń niekiedy dramatycznie poprawia funkcje mnesticzne (efekt ten bywa mylnie przypisywany ocenianemu leкови o potencjalnym działaniu prokognitywnym). Dotyczy to również wpływu niektórych leków stosowanych szeroko w psychiatrii (ośrodkowe cholinolityki, leki benzodiazepinowe, neuroleptyki). Nie wymaga bliższego uzasadnienia znaczenie poprawności rozpoznania oraz adekwatnego sposobu oceny stanu klinicznego. Znaczenie innych czynników uwzględnionych w tabeli może być dyskusyjne i wymaga dalszych badań.

Tabela 2. Czynniki związane z oceną efektów farmakoterapii w otępieniu typu alzheimerowskiego

<p><b>Cechy choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● typ choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>postać rodzinna – sporadyczna</li> <li>postać wczesna – późna</li> </ul> </li> <li>● przebieg <ul style="list-style-type: none"> <li>powolny</li> <li>galopujący</li> </ul> </li> <li>● podstawa rozpoznania (wiarygodność diagnozy) <ul style="list-style-type: none"> <li>wyłącznie dane kliniczne</li> <li>badania CT, NMR</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Cechy chorego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● płeć</li> <li>● wykształcenie, status zawodowy, rodzinny</li> <li>● przebyte choroby, zaburzenia <ul style="list-style-type: none"> <li>alkohol, zatrucia</li> <li>choroby afektywne</li> <li>urazy czaszki</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Aktualny stan kliniczny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● stadium (nasilenie) otępienia <ul style="list-style-type: none"> <li>łagodne</li> <li>umiarkowane</li> <li>ciężkie</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Współistniejące zaburzenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● inne zaburzenia funkcji psychicznych <ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia lękowe</li> <li>depresja</li> <li>zaburzenia świadomości (zwł. przymglenie)</li> <li>inwersja snu</li> <li>podniecenie, zespoły urojeniowe</li> </ul> </li> <li>● choroby somatyczne <ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność krążenia</li> <li>upośledzenie funkcji wątroby, nerek</li> <li>zaburzenia hormonalne</li> <li>niedożywienie, niedobory witamin</li> </ul> </li> <li>● schorzenia neurologiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność krążenia mózgowego</li> <li>parkinsonizm</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Dodatkowe czynniki upośledzające procesy poznawcze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● leki cholinolityczne</li> <li>● niektóre pochodne benzodiazepiny</li> <li>● leki nasenne</li> <li>● neuroleptyki</li> </ul> <p><b>Czynniki niespecyficzne związane z procedurą badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● poprawa warunków socjalnych, zwiększenie zakresu stymulacji, zainteresowania chorym</li> <li>● efekt placebo</li> </ul> <p><b>Metody oceny efektu terapeutycznego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● wyłącznie kliniczne</li> <li>● kliniczne i kryteria społeczne (poprawa funkcjonowania)</li> <li>● testy, skale</li> </ul>
---

#### 4. Leki nootropowe, tzw. naczyniowe, poprawiające metabolizm mózgowy

Jest to niejednorodna grupa leków o różnych mechanizmach działania (w odniesieniu do części – mechanizmy nie w pełni poznane), których wspólną cechą jest stymulujące działanie na przemiany metaboliczne o.u.n., w tym na przemianę substancji przekąźnikowych (por. Coper H i Herrmann, 1988, Fröstl i Maitre, 1989, Jarema 1996).

Do tej grupy środków są zaliczane:

---

Aniracetam  
Meklofenoksat  
Nicergolina  
Oxyracetam  
Piracetam  
Piramiracetam  
Pyritinol

---

Idebenon (w toku badań klinicznych)

---

Alkaloidy sporyszu  
Alkaloidy Vinca (Winkamina, Winpocetyna)  
Cinnarizina  
Flunarizina  
Pentoksyfilina  
Suloktydyl

---

Wpływ tych leków na metabolizm i funkcję o.u.n. zwierząt doświadczalnych i osób zdrowych nie budzi na ogół wątpliwości, chociaż – jak wspomniano – wiedza o mechanizmach tego wpływu zawiera poważne luki. Znacznie więcej problemów pojawia się przy określaniu wskazań klinicznych i ocenie efektów terapeutycznych. Wyniki badań są sprzeczne, zaś samym badaniom można zarzucić niekiedy poważne nieprawidłowości metodologiczne. Natarczywa reklama tej grupy leków i wygórowane niekiedy oczekiwania ze strony pacjentów i osób leczących są przyczyną ambiwalentnego stosunku do leków nootropowych i naczyniowych ze strony lekarzy. Jedni stosują je chętnie, często bez istotnych wskazań (zwykle jako jeden ze środków w kuracji obejmującej kilka leków), inni oceniając sceptycznie wartość terapeutyczną leków nootropowych i poprawiających krążenie mózgowe, unikają ich stosowania.

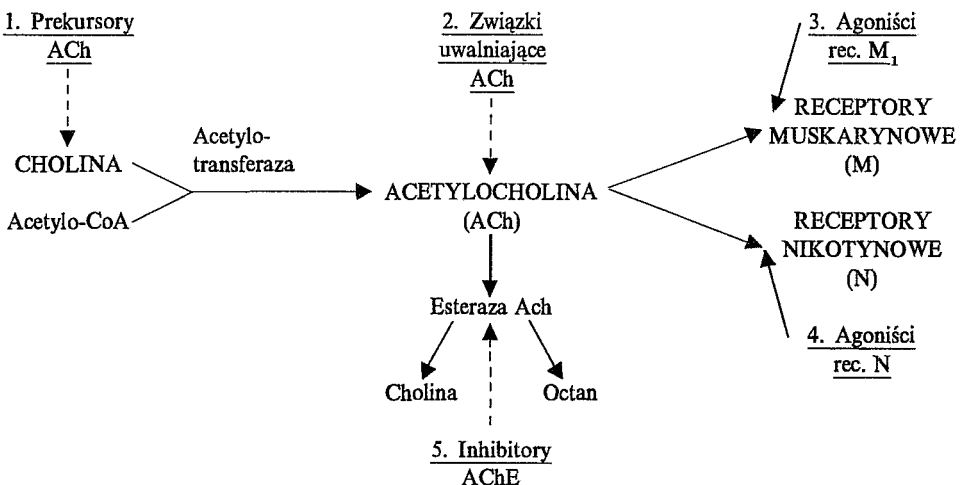
Analiza klinicznych prac badawczych, zwłaszcza poprawnych metodologicznie, prowadzonych na dużych grupach chorych (są to niestety prace nieliczne) nie dostarcza przekonujących danych, że ta grupa leków wywiera istotny wpływ terapeutyczny w O.A., dotyczy to zarówno znaczących popraw objawowych, jak też wpływu na przebieg choroby i rokowanie. Wydaje się

jednak, że niektórzy przedstawiciele leków nootropowych i „naczyniowych” zasługują na dalsze badania, dotyczy to zwłaszcza przydatności w kompleksowym leczeniu farmakologicznym Ch.A. Pogląd taki uzasadniają m.in. sugerowane właściwości farmakologiczne i mechanizmy działania części preparatów oraz nowe badania kliniczne (Kanowski i wsp., 1996, Itil i Martorano, 1995, Saletu i wsp., 1995, Weyer i wsp. 1996).

## 5. Leki wywierające wpływ na neuroprzekaznictwo

### 5.1. Leki o działaniu cholinergicznym

Omawiane w tej części metody terapeutyczne zaliczane do tzw. „strategii cholinergicznej” wzbudzają wciąż duże zainteresowanie i nadzieje (por.: Marin i wsp. 1995, Whalley i wsp. 1994, Whyte i wsp. 1994). Wynika to zarówno ze szczególnej roli, jaką pełni układ cholinergiczny w procesach neurofizjologicznych związanych z pamięcią, jak też z faktu, że korzystny wpływ środków działających cholinergicznie we wczesnych stadiach choroby Alzheimerera, w porównaniu z innymi podejściami terapeutycznymi, jest najlepiej udokumentowany. Świadczy o tym zarejestrowanie w Stanach Zjednoczonych przez FDA dwóch leków z tej grupy (takryna i donepezil) z określeniem O.A. jako podstawowego wskazania. Badania kliniczne dowodzą, że jedynie część (20–30%) chorych z otępieniem alzheimerowskim o małym i średnim nasileniu (otępienie łagodne i umiarkowane) reaguje poprawą objawową na środki wzmagające neuroprzekaznictwo cholinergiczne. Jak dotychczas nie dysponujemy bliższą charakterystyką tej podgrupy, w szczególności brak jest czynników predykcyjnych i prognostycznych ułatwiających właściwe kwalifikowanie pacjentów do omawianych niżej strategii terapeutycznych (por. Alhainen i Riekkinen, 1993).



Ryc. 1. Strategia cholinergiczna leczenia otępienia alzheimerowskiego

W klinicznych próbach stymulowania przekąźnictwa ACh były i są stosowane różne strategie (por. ryc. 1), mianowicie:

1. stosowanie prekursorów acetylocholinyl (ACh) w celu zwiększenia syntezy tego neuroprzekąźnika,
2. podawanie środków uwalniających ACh z miejsc magazynowania, a więc zwiększanie dostępności tej substancji neuroprzekąźnikowej do miejsc receptorowych,
3. stosowanie leków hamujących aktywność esterazy acetylocholinowej (AChE) w celu zmniejszenia lub zahamowania degradacji ACh i zwiększenia jej dostępności do miejsc receptorowych,
4. stosowanie agonistów receptorów muskarynowych i/lub nikotynowych,
5. podejmowanie też prób łączenia dwóch strategii terapeutycznych, np. jednoczesne stosowanie prekursora ACh oraz inhibitora AChE.

### *Prekursory syntezy ACh*

Podawanie tej grupy środków należy do najstarszych prób wzmaganie przekąźnictwa cholinergicznego. W próbach klinicznych stosowano: bezpośredni prekursor ACh – cholinę (najczęściej w postaci fosfatydylocholinyl), a również bardziej odległe prekursory: lecytynę (w formie fosfatydylolecetyny), cholinę i lecytynę łącznie, acetylokarnitynę oraz deanol (dimetyloaminoetanol). Uzyskane wyniki są trudne do oceny głównie z przyczyn metodologicznych, nie ulega jednocześnie wątpliwości, że odbiegały od oczekiwanych (jedynie mierne i przemijające poprawy we wczesnych stadiach otępienia) (por.: Kumar i Calache, 1991, Marin i Davis, 1995, Whyte i wsp. 1994). Przyczyny takich miernych rezultatów prawdopodobnie wynikały w dużym stopniu z ograniczonej utylizacji dostarczanych do o.u.n. prekursorów.

### *Substancje uwalniające ACh z magazynów*

W badaniach doświadczalnych stosowano w małych grupach chorych dwa takie związki: 4-aminopirydynę oraz fosfatydyloserynę; początkowo zachęcające wyniki nie zostały potwierdzone (Crook i wsp. 1992, Davidson i wsp. 1988).

### *Inhibitory acetylocholinesterazy (hamujące rozpad ACh)*

Stosowanie tej grupy związków w leczeniu objawowym choroby Alzheimera od ponad 15 lat wzbudza duże zainteresowanie, o czym świadczy kilkadziesiąt publikacji na temat tego podejścia terapeutycznego.

### *Fizostygmina i analogi*

Fizostygmina jest inhibitorem AChE dobrze wchłanianym z przewodu pokarmowego i transportowanym do o.u.n. W czasie stosowania per os obserwowano krótkotrwałe, przemijające poprawy stanu klinicznego chorych



z O.A. Bardzo krótki okres biologicznego półtrwania oraz niekiedy niebezpieczne zaburzenia wegetatywne uniemożliwiły szersze stosowanie tej metody w praktyce klinicznej. Doświadczenia z fizostygmą wskazały jednocześnie na istnienie podgrupy chorych z otępieniem, u których stymulacja neuroprzekaznictwa ACh może wiązać się z przemijającą poprawą procesów pamięciowych oraz ogólnego stanu klinicznego. Trwają obecnie badania kliniczne (III faza) doustnego preparatu fizostygminy wolno uwalnianego (slow release), który ma zapewniać dłuższy okres działania i ustabilizowany poziom we krwi, co pozwalałoby na uniknięcie burzliwych niekiedy objawów wegetatywnych, które mogą pojawiać się przy stosowaniu konwencjonalnej formy leku.

Próby zastosowania analogu fizostygminy – eptastygminy (heptylfizostygmina) o dłuższym okresie biologicznego półtrwania nie powiodły się z powodu powikłań hematologicznych.

### *Pochodne akrydyny*

*Takryna* (tetrahydroaminoakrydyna) – związek chemiczny zsyntetyzowany przed ponad 50 laty (1945) przez Albert i Gledhill, początkowo stosowano jako antidotum w zatruciach cholinolitykami. Mechanizm działania takryny jest złożony (Freeman i Dawson, 1991), przy czym najważniejsze znaczenie przypada hamującemu, odwracalnemu działaniu na aktywność acetylocholinesterazy i butylocholinesterazy. Środek ten jest ponadto agonistą receptorów muskarynowych  $M_1$  i  $M_2$  (bez wpływu na receptory nikotynowe), wzmacnia syntezę i uwalnia ACh z magazynów, wzmacnia uwalnianie dopaminy, serotoniny oraz histaminy, natomiast hamuje uwalnianie GABA, jest słabym inhibitorem aktywności MAO-A i MAO-B, blokuje kanały Na, K, Ca. Tak więc chociaż podstawowy mechanizm działania leku wiąże się z hamowaniem AChE, trudno jest uznać takrynę za substancję modelową w badaniach układu cholinergicznego.

Pierwsze badania pilotażowe takryny w Ch.A. przeprowadzili Summers i wsp., którzy w 1986 r. opublikowali wyniki badań klinicznych (obecnie oceniane krytycznie ze względów metodologicznych), z których wynikało, że lek ten wywiera korzystne działanie w O.A. o średnim nasileniu. Przeprowadzone w latach 1990–1993 badania kontrolowane były podstawą zarejestrowania takryny przez FDA w Stanach Zjednoczonych (preparat Cognex), jako leku do terapii objawowej Ch.A. Obecnie takryna jest zarejestrowana również w kilku krajach europejskich. W świetle dotychczasowych badań klinicznych, wskazaniem do stosowania leku są łagodne i umiarkowanie nasilone zaburzenia otępienne (MMSE 16–26 punktów), zalecane dawki mieszczą się w przedziale 40–160 mg na dobę. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że takryna ma istotne działanie objawowe u 20–30% leczonych (poprawę obserwowano u ponad połowy leczonych), brak jest przy tym wiarygodnych danych, że wywiera wpływ na przebieg choroby (Harvey i Eager, 1995, Knapp i wsp. 1994).

Poważną przeszkodą w szerszym stosowaniu takryny są objawy niepożądane i powikłania (por. Pendleburg i Solomon, 1995), w szczególności hepa-

toksyczność, której przejawem jest zwiększenie aktywności AlAT u ok. 50% leczonych w okresie pierwszych 12 tygodni kuracji (badania biopsyjne wykazały obecność zmian martwiczych komórek wątroby, zapalenie ziarniniakowe). Producent zaleca regularne monitorowanie czynności wątroby (w okresie pierwszych 12 tygodni – 1 raz na tydzień). Inne objawy niepożądane (zależnie od wielkości dawki) występują u około 30% leczonych; są to: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, bóle i zawroty głowy, jadłowstręt, bezsenność, niepokój, podniecenie ruchowe, rzadziej – bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bóle mięśniowe, zaburzenia oddawania moczu. Tak więc trudno jest uznać takrynę za lek bezpieczny i dobrze tolerowany.

*Donepezil* (E 2020) (chem: benzyl-dimetoksy-indonon-metyl-piperydyna) jest drugim lekiem zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych do terapii objawowej Ch.A. (por. Rogers i Friedhoff, 1996). Wykazuje selektywne odwracalne działanie hamujące aktywność AChE. Okres biologicznego półtrwania wynosi ok. 70h, i jest istotnie dłuższy niż fizostygminy i takryny. Wywiera silne działanie ośrodkowe, przy słabym (lub znikomym) wpływie obwodowym, co wiąże się z lepszą tolerancją w porównaniu z innymi inhibitorami AChE. Zakres stosowanych dawek 1–5 mg na dobę. Objawy niepożądane: nudności, niekiedy wymioty, biegunka, zawroty głowy, dolegliwości żołądkowe, zaparcia, rzadko – bóle głowy, niepokój.

Podobnie jak przy innych środkach z tej grupy, brak jest wiarygodnych danych, że donepezil wywiera wpływ na przebieg choroby i poprawia rokowanie, natomiast działanie objawowe (poprawa procesów mnesticznych i funkcjonowania osób leczonych) w otępieniu łagodnym i umiarkowanym można uznać za udowodnione (poprawę stanu klinicznego obserwowano u ok. 50% leczonych).

### ***Inne badane inhibitory AChE***

#### ***Welnakryna, Suronakryna***

Welnakryna jest głównym metabolitem takryny, mniej toksycznym. Próby kliniczne w Ch.A. (wg części autorów wyniki były zachęcające) przerwano w 1994 r. z powodu objawów niepożądanych. Zrezygnowano również z prób klinicznych suronakryny (pochodnej takryny) z powodu hepatoksyczności.

#### ***Galantamina***

Jest alkaloidem wyizolowanym z przebiśniegu, hamuje AChE, okres biologicznego półtrwania 4–5 h. Środek ma być lepiej tolerowany niż inne AChE, wymaga dalszych badań.

#### ***Exelon (ENA-713)***

Inhibitor AChE w III fazie badań klinicznych, dotychczasowe zachęcające wyniki w otępieniu o łagodnym i średnim nasileniu oraz dobra tolerancja leku

– wymagają potwierdzenia w większych grupach chorych. Zakres stosowanych dawek 6–12 mg dziennie (Anad i Gharebawi, 1996).

W toku wstępnych badań klinicznych znajdują się m.in. następujące preparaty: Metrifonat, Huperzina A, NX-066, KA-672.

### *Agoniści receptorów ACh*

Próby stosowania tej grupy środków są czwartą strategią terapeutyczną związaną z cholinergiczną koncepcją patogenezy CH.A. Istotą tego podejścia są próby stymulowania części postsynaptycznej neuronów cholinergicznym. W klinicznych badaniach doświadczalnych oceniano następujące środki o działaniu agonistycznym w stosunku do receptorów muskarynowych (większość działa zarówno na receptory  $M_1$  jak też  $M_2$ , niektóre również na  $M_3$ , przy czym efekt terapeutyczny wiązany jest z receptorami  $M_1$ ):

- Arekolina
- Pilokarpina
- Oxotremoryna
- Betanechol
- RS-86 (Sandoz)

Wyniki tych prób okazały się negatywne lub trudne do oceny ze względów metodologicznych i w związku z tym nie uprawniają do wiążących wniosków (por.: Kumar i Calache, 1991, Marin i Davis, 1995, Schneider, 1996, Shvaloff i wsp. 1996, Whalley i Starr, 1994, Whyte i wsp. 1994), przeważa przy tym pogląd, że ten rodzaj leczenia nie stanowi perspektywy w terapii CH.A., tym bardziej, że wiąże się z dużą częstością objawów niepożądanych jako następstwa parasympatykotonii. Jednak być może ten pesymistyczny wniosek jest przedczesny, o czym świadczą wciąż prowadzone badania kliniczne nowych agonistów receptorów muskarynowych. Obecnie prowadzone są badania (II lub III faza badań) następujących preparatów: Xanomelina, Biperiden, FKS-508, YM-796, HP-184.

Należy też wspomnieć o klinicznych próbach łącznego stosowania prekursorów ACh (choliny, lecytyny) oraz inhibitorów AChE (np. fizostygminy). Nie przyniosły one lepszych wyników w porównaniu z monoterapią, zwiększyła się jednocześnie częstość i nasilenie objawów niepożądanych.

### *Agoniści receptorów cholinergicznym nikotynowych*

Hipotezy opisujące patogenezę O.A. początkowo uwzględniały głównie część układu cholinergicznego, związaną z przekąźnictwem przy udziale receptorów muskarynowych, co implikowało omówiony wyżej rodzaj postępowania terapeutycznego. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca ta część układu cholinergicznego o.u.n., w której występują receptory nikotynowe. Coraz więcej danych bowiem wskazuje, że ta część układu ACh może uczestniczyć również w procesach mnesticznych i poznawczych, a oddziaływanie na receptory nikotynowe może wiązać się z poprawą tych procesów (Levin, 1992).

Opublikowano kilka prac, w których opisano wyniki podawania nikotyny dożylnie, ostatnio transdermalnie (plastry) (Baldinger i Schroeder, 1995, Jones i wsp. 1992, Newhouse i wsp. 1988, Sahakian i wsp. 1989, Wilson i wsp. 1995).

## 5.2. Leki o działaniu dopaminergicznym i noradrenergicznym

Próby stosowania tej niejednorodnej grupy leków, jako środków poprawiających zaburzenia procesów poznawczych wynikają zarówno z przesłanek teoretycznych i badań o.u.n., które wykazały obecność zmian zwyrodnieniowych w układach dopaminergicznym i noradrenergicznym, jak również z przesłanek klinicznych (znane psychostymulujące, „energizujące” działanie amfetaminy i substancji pokrewnych). Przedmiotem ocen klinicznych były (i wciąż są) m.in. następujące leki lub grupy leków: l-dopa, amfetamina i związki pokrewne, memantyna, IMAO – nieselektywne, IMAO-A (moklobemid), IMAO-B (selegilina), milacemid, TLPD.

Podobnie jak przy innych lekach, którym przypisywano działanie prokognitywne, większość przeprowadzonych ocen klinicznych nie spełnia współczesnych standardów badania środków wywierających wpływ na procesy poznawcze i brak jest wiarygodnych danych, by rekomendować je do terapii O.A. W odniesieniu do niektórych niezbędne są dalsze badania kliniczne, dotyczy to m.in. amfetaminy i innych leków o działaniu amfetaminopodobnym, których wpływ na procesy poznawcze jest prawdopodobny, ale mało poznany. Weryfikacji wymaga obserwowane „prokognitywne” i „neuroprotekcyjne” działanie selegiliny (Alheinen i Riekkinen, 1995, Piccinin i wsp. 1990, Finali i wsp. 1991, Schneider i wsp. 1993, Tariot i wsp. 1987, Tolbert i Fuller, 1996), ale również bezpieczeństwo stosowania tego leku (por. praca Lees, 1995, dotycząca długości życia osób leczonych selegiliną).

Na komentarz zasługuje pozycja leków przeciwdepresyjnych w terapii O.A. Brak jest danych, aby którykolwiek wykazywał wpływ terapeutyczny w zakresie deficytu procesów poznawczych w CH.A. (warto przypomnieć, że liczne TLPD, zwłaszcza o silnym działaniu cholinolitycznym, mogą istotnie nasilać istniejące już zaburzenia pamięci). Z drugiej strony wiadomo, że zaburzenia depresyjne mogą niekiedy dramatycznie nasilać deficyty procesów poznawczych. Skuteczne leczenie depresji występującej w przebiegu Ch.A. (co wcale nie jest zjawiskiem rzadkim) może wiązać się z istotną poprawą pamięci i funkcjonowania chorych w środowisku, co bywa przyczyną mylnego przypisywania omawianej grupie leków wpływu prokognitywnego w sensie ścisłym. Uwagi te dotyczą w dużym stopniu również leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SI-5HT).

## 5.3. Leki serotoninergiczne

Dotychczasowe oceny kliniczne leków, którym przypisywane jest działanie serotoninergiczne, m.in. selektywne inhibitory wychwyty serotoniny: SI-5HT,

takie jak alaproklat, citalopram, zimelidyna, nie uprawniają do rekomendowania tej grupy środków do terapii objawowej O.A. (por. Marin i Davis, 1995, Shvaloff i wsp. 1996, Whyte i wsp. 1994). Zagadnienie to należy jednak traktować jako sprawę otwartą, która wymaga dalszych badań. Liczne obserwacje kliniczne wskazują, że SI-5HT w związku z brakiem działania cholino-lytycznego, mogą być przydatne w leczeniu depresji występujących w przebiegu CH.A. i pośrednio przyczyniać się do poprawy procesów poznawczych (por. uwagi w części dotyczącej leków dopaminergicznych i noradrenergicznych).

#### 5.4. Leki gabaergiczne

Przesłanką do rozważań i wstępnych prób klinicznych leków działających na przewodnictwo GABAergiczne są stwierdzone zmiany degeneracyjne układu GABA w o.u.n. chorych z otępieniem alzheimerowskim. Niejasna rola omawianego układu wiąże się z przeciwwstawnymi propozycjami stosowania środków wywierających działanie gabaergiczne lub też osłabiających neuroprzewodnictwo GABA. Stwierdzono, że leki benzodiazepinowe mogą osłabiać pamięć, a nawet (sporadycznie) prowadzić do ciężkich jej zaburzeń w postaci epizodów amnezji, co wskazywałoby raczej na celowość zastosowania leków obniżających przewodnictwo GABA. Możliwość ich wykorzystania w praktyce jest jednak ograniczona ze względu na działanie drgawkorodne (Briley, 1990).

#### 5.5. Aminokwasy pobudzające, kwas glutaminowy

Zainteresowanie tą grupą związków, jako potencjalnych leków wywierających wpływ na procesy pamięciowe, wiąże się z coraz licześniejszymi danymi dotyczącymi roli receptorów NMDA w neuroprzewodnictwie, w procesach uczenia oraz patogenezie zaburzeń psychicznych (por. Płaźnik, 1996). Jak dotychczas nie przedstawiono konkretnej strategii badawczej dotyczącej modulowania aktywności receptorów NMDA w celach terapeutycznych w O.A. Rozważana jest możliwość zastosowania agonistów NMDA (np. kwasu glutaminowego w odpowiednich dawkach, aby uniknąć wpływu neurotoksycznego), jak również antagonistów (Marin i Davis, 1995, Lawlor i Davis, 1992).

#### 5.6. Leki blokujące kanały wapniowe

Podstawą teoretyczną prób klinicznych jest udział kanałów wapniowych w syntezie i dystrybucji substancji przewodnikowych oraz funkcji receptorów. Uszkodzenie kanałów wapniowych i penetracja jonów  $Ca^{++}$  do wnętrza neuronu jest istotnym czynnikiem uszkadzającym komórkę nerwową. Badania leków blokujących kanały wapniowe w O.A. są w fazie początkowej i prawdopodobnie będą kontynuowane. Z dotychczasowych publikacji wynika, że zachęcające wyniki można uzyskać stosując nimodypinę (Tollefson G.D., 1990), sabeluzol (Clincke i wsp. 1988). Efekt kliniczny wiązany jest głównie z rozszerzeniem naczyń mózgowych.

## 5.7. Neuropeptydy, analogi ACTH

Szczególne role neuropeptydów w modulowaniu neuroprzekaznictwa (por. Gispen i wsp. 1994, Gottfries i wsp. 1995) skłoniły do podjęcia prób zastosowania niektórych związków zaliczanych do neuropeptydów u chorych z O.A. Większość badań dotyczyła krótkoterminowego (najczęściej doraźnego) wpływu na pamięć i procesy poznawcze. Badano (por. Marin i Davis, 1995, Whyte, 1994) m.in.:

### Analogi ACTH

- ACTH<sub>4-10</sub>
- ACTH<sub>4-9</sub>

### Analogi wazopresyny:

- Lizyna-wazopresyna (LVP)
- 1-desamino-8-d-arginina-wazopresyna (DDAVP)
- desglicynamid-arginina-wazopresyna (DGAVP)

### Angiotensyna II

- Inhibitory enzymów konwertujących Angiotensynę II (Kaptopril)

### Endorfiny

### Inne neuropeptydy

- TRH
- CCK
- Somatostatyna
- Wazopresyna
- Oksytocyna

Wyniki tych badań (jak wspomniano – najczęściej oceniano efekt doraźny) nie uprawniają do wiążących wniosków i propozycji ich wykorzystania w terapii długoterminowej O.A. Niektóre środki wymagają dalszych badań (m.in. somatostatyna).

Ostatnio pojawiły się nowe możliwości modulowania aktywności systemów neuromodulacyjnych, dzięki syntezie inhibitorów propyl-endorpeptydazy (Z-pro-prolinał, F moc-propro NH<sub>2</sub>, Y-29794, ONO-1603, JTP-4819), niektóre z tych związków można stosować per os. Rozpoczęto badania kliniczne (I i II faza) niektórych.

## 6. Inne strategie terapeutyczne

### 6.1. Neurotrofiny, NGF

Szczególne role niektórych neurotrofin w procesach rozwoju i naprawy o.u.n. zwróciła uwagę na potencjalną możliwość zastosowania tej grupy środków w terapii CH.A. Jak dotychczas największe zainteresowanie wzbudza czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor, NGF) (Hefti i wsp. 1995, Patterson, 1995). Badania u zwierząt doświadczalnych wskazują, że czynnik ten hamuje wywołane eksperymentalnie procesy degeneracyjne neuronów cholinergicznym (m.in. w zakresie hipokampa, w korze), powoduje wzrost syntezy ACh, poprawia zdolność uczenia (por. Patterson, 1995). Zastosowanie NGF u ludzi ogranicza duża cząsteczka, która nie przekracza bariery

naczyniowo-mózgowej. Przy podawaniu dokomorowym u pojedynczych chorych z O.A. obserwowano doraźną poprawę procesów poznawczych, jednak taki sposób stosowania nie rokuje wdrożenia metody do praktyki klinicznej, wyklucza też możliwość przeprowadzenia szerszych badań. Bardziej interesujące są projekty zastosowania agonistów NGF (np. CEP-427, który przechodzi przez barierę naczyniowo-mózgową) (Shvaloff i wsp., 1996).

### **6.2. Środki chelatujące glin**

Zastosowano je w kilku badaniach klinicznych w związku z hipotetyczną rolą glinu w patogenezie CH.A. (por. Armstrong i wsp., 1996, Crapper i wsp. 1991). Trudne metodologicznie badania, których celem była ocena wpływu takiego postępowania leczniczego na przebieg choroby (spodziewano się spowolnienia przebiegu) – nie doprowadziły do ustaleń, które by uprawniały do zalecania środków chelatujących glin w terapii CH.A. (Marin i Davis, 1995, Shvaloff i wsp. 1996, Whyte i wsp. 1994).

### **6.3. Estrogeny**

Wyniki części badań epidemiologiczno-klinicznych sugerują, że ryzyko występowania CH.A. jest mniejsze u kobiet, które w okresie postmenopauzalnym stosują substytucje estrogenową. Spostrzeżenia te są źródłem koncepcji stosowania estrogenów w celach profilaktycznych, a również terapeutycznych (Birge, 1996, Honja i wsp. 1995, Ohkura i wsp. 1995). Estrogeny mają ponadto „uwrażliwiać” chorych z O.A. na takrynę (Schneider i wsp., 1996).

### **6.4. Środki obniżające tworzenie białka-tau i amyloidu**

Ten kierunek badań, gdyby doprowadził do uzyskania środków hamujących tworzenie amyloidu, mogły przynieść przełom w możliwościach bardziej skutecznej pomocy chorym z O.A. W chwili obecnej poszukiwania mają charakter eksperymentalny i zmierzają do poznania podstawowych procesów patogenetycznych choroby (por. Sisodia i Price, 1995).

W związku z hipotetycznym udziałem wolnych rodników w procesie amyloidogenezy, są obecnie prowadzone wielośrodkowe badania kliniczne witaminy E stosowanej łącznie z selegiliną u chorych z O.A. (za Gidal i wsp. 1996). Rozważana jest również możliwość wykorzystania do tych celów inhibitorów klipsyny (np. CEP-431, cephalon), środków hamujących powstawanie białka-tau (za Shvaloff i wsp. 1996).

### **6.5. Leki przeciwzapalne**

Prawdopodobny udział mechanizmów immunologicznych w patogenezie CH.A. oraz spostrzeżenia kliniczne i badania epidemiologiczne wskazujące na

mniejsze ryzyko występowania O.A. w populacji osób otrzymujących przez długi okres czasu leki przeciwzapalne (Breitner i wsp. 1994, Rogers, 1994, por. też: Whyte i wsp. 1994, Marin i Davis, 1995, Rich i wsp., 1995) są źródłem koncepcji stosowania tej grupy leków w celu zahamowania postępu choroby (McGeer i McGeer, 1996). Jako „kandydatów” do takiego postępowania leczniczego wymienia się ACTH, prednison, indometacynę, kolchicynę, hydroksychlorochinę. Na celowość zainteresowania taką strategią terapeutyczną mogą wskazywać zachęcające wyniki 6-miesięcznego stosowania indometacyny (Rogers i wsp., 1993) oraz prednisonu (Aisen i wsp. 1996), które wymagają potwierdzenia w większych grupach chorych.

### 6.6. Inne próby terapeutyczne

W 1997 r. zespół autorów szwedzkich (Augustinsson i wsp.) opublikował pierwszy komunikat dotyczący stosowania dokomorowo przez okres 12 miesięcy gangliozydu GM1 u 5 chorych z O.A. o średnim nasileniu. Obserwowano poprawę objawową w postaci wzrostu aktywności, zmniejszenia częstości i nasilenia zachowań uciążliwych (w tym agresywnych). W płynie m-rdzeniowym stwierdzono progresywny wzrost ilości NVA, MHPG, 5 HIAA i somatostatyny. Przesłanki teoretyczne do podjęcia tej próby terapeutycznej: to stwierdzany w badaniach morfologicznych ubytek gangliozydów w błonach komórek nerwowych, udział tej grupy związków w procesach wzrostu i naprawy neuronów.

## 7. Leczenie innych zaburzeń psychicznych niż deficyty procesów poznawczych

W populacji chorych z O.A. często zachodzi potrzeba stosowania leków psychotropowych z powodu występowania zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania innych niż deficyty procesów poznawczych. Powiązania pomiędzy jedną i drugą grupą zaburzeń są często trudne do ustalenia. Do częściej spotykanych sytuacji klinicznych wymagających interwencji farmakologicznej należą:

- zaburzenia depresyjne (występują wg różnych autorów do 20% osób z O.A., za Raskindem, 1995)
- zaburzenia urojeniowe (wg danych analizowanych przez Raskinda, 1995: 20–30% chorych)
- stany niepokoju, napięcia, lęku, pobudzenie psychoruchowe, zachowanie agresywne (u ok. 30% chorych)
- zaburzenia snu (bezsennaść, inwersja snu).

Przy wyborze leku i wielkości dawek terapeutycznych należy uwzględnić liczne ograniczenia, które wynikają zarówno z obecności schorzenia podstawowego, jak również u części chorych – ich stanu somatycznego oraz podeszłego wieku. Obecność narastających zmian organicznych w o.u.n. może wiązać się



ze zwiększonym ryzykiem nieprawidłowych reakcji na konwencjonalne dawki leków psychotropowych, w postaci objawów niepożądanych i powikłań, m.in. zaburzeń pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, zaburzeń świadomości związanych z działaniem cholinolitycznym (przymglenie, majaczenie), ujemnym wpływem na procesy poznawcze (pogłębienie deficytów pamięci w okresie stosowania leku), epizodami amnestycznymi. U chorych z późną postacią CH.A. (dawne otępienie starcze) należy ponadto uwzględnić zmieniony metabolizm i upośledzoną eliminację leków, zwiększone ryzyko niekorzystnych interakcji przy stosowaniu kilku preparatów (dotyczy to również leków stosowanych w innych schorzeniach niż zaburzenia psychiczne). Należy również uwzględnić obecność schorzeń somatycznych; uszkodzenie wątroby, nerek, niewydolność krążenia; cukrzyca i inne choroby przemiany materii mogą stanowić dodatkowe ograniczenie przy wyborze leku psychotropowego i jego skutecznej dawki.

W piśmiennictwie można znaleźć szereg prac dotyczących psychofarmakoterapii wieku podeszłego oraz O.A., większość jednak to rozważania, które wynikają z ogólnej wiedzy o lekach psychotropowych oraz z opisów kazuistycznych objawów niepożądanych. Liczba badań kontrolowanych poszczególnych leków psychotropowych jest mała, niektóre, stosowane w zaburzeniach psychicznych wieku podeszłego, nigdy nie były badane w sposób ukierunkowany i poprawny metodologicznie. Sytuacja ta w dużym stopniu wynika z zasad oceny nowych leków psychotropowych, które wyłączają z badań klinicznych w III fazie osoby w wieku podeszłym oraz chorych ze zmianami organicznymi o.u.n (a więc również osoby z O.A.).

### 7.1. Zaburzenia depresyjne

Skuteczność klasycznych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych – TLPD) należy uznać za dobrze udokumentowaną. Leki te od wielu lat są stosowane w depresjach występujących u osób z O.A. Duża skuteczność tej grupy środków idzie w parze z licznymi objawami niepożądanymi, niekiedy powikłaniami oraz przeciwwskazaniami (por. Parnowski, 1996, Pużyński, 1996), które u osób ze zmianami organicznymi w o.u.n. oraz w wieku podeszłym mogą stanowić istotny problem kliniczny. Podkreślany jest również niekorzystny (choć zwykle przemijający) wpływ cholinolityczny ośrodkowy na procesy mnesticzne oraz u części leczonych występowanie nadmiernej sedacji związanej z wpływem na receptor  $H_2$ . Nie bez znaczenia jest również zwiększone ryzyko zaburzeń świadomości związane z ośrodkowym działaniem antycholinergicznym (należy przy tym podkreślić nadwrażliwość chorych z O.A. na ośrodkowe cholinolityki).

W sytuacji tej przy zamiarze stosowania TLPD jako leków podstawowych w terapii depresji należy unikać takich preparatów, jak np. amitryptylina, doksepina, imipramina (aminy trzeciorzędowe), wskazane są raczej aminy drugorzędowe, np. nortryptylina, dezipramina. Dawki należy zwiększać bar-

dzo powoli i również stopniowo odstawiać. Efektywna dawka terapeutyczna (dobowa) zwykle nie przekracza połowy maksymalnej zalecanej u osób zdrowych somatycznie w średnim wieku, często wystarcza mniejsza.

Wprowadzenie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT), wolnych od działania cholinolitycznego oraz istotnego wpływu na narząd krążenia liczni autorzy traktują jako postęp w terapii depresji wieku podeszłego oraz występujących w CH.A. (por. Alexopoulos, 1996, Oxman, 1996). Dotyczy to głównie bezpieczeństwa leczenia, bowiem problem skuteczności selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny w depresjach wieku podeszłego, zwłaszcza ciężkich (z cechami melancholicznymi), pozostaje wciąż sprawą otwartą. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na wyraźnie mniejszą skuteczność tej grupy (por. Drevets, 1994), na interakcje, które mogą ograniczać stosowanie innych niezbędnych leków (np. w związku z chorobami somatycznymi), duży stopień wiązania z białkami, długi okres biologicznego półtrwania niektórych (np. fluoksetyny). Zagadnienia te wymagają dalszych badań zanim SI-5HT będzie można rekomendować jako leki z wyboru w terapii depresji wieku podeszłego, w tym również u chorych z O.A.

Mniej zastrzeżeń budzą propozycje stosowania moklobemidu (selektywnego odwracalnego inhibitora MAO-A) (Roth i wsp. 1996) oraz wenlafaksyny (selektywnego, inhibitora wychwytu NA i 5HT), jednak skuteczność obu leków w omawianej tu grupie zaburzeń depresyjnych wymaga dalszych badań.

Od wielu lat stosowana jest również mianseryna, której przydatność ogranicza jednak działanie drgawkorodne.

## **7.2. Zaburzenia psychotyczne: zespoły urojeniowe, maniakalne**

Część stanów z tej grupy to zaostrzenia lub nawroty zaburzeń psychotycznych, które występowały już w przeszłości, część stanowi powikłanie zespołów organicznych. W leczeniu przydatne są leki neuroleptyczne, należy jednak unikać środków wykazujących wyraźne działanie adrenolityczne (ryzyko reakcji hipotensyjnych, niedokrwienia o.u.n.), cholinolityczne (ryzyko zaburzeń świadomości), duże powinowactwo narządowe. Wbrew rozpowszechnionym poglądom i praktyce klinicznej – takie leki, jak promazyna, chlorpromazyna, tiorydazyna nie należą do leków bezpiecznych (Bernstein, 1994), znacznie lepszy w tym zakresie jest haloperidol (małe i średnie dawki), prawdopodobnie również risperidon (Madhusoodanan, 1995, Goldberg i Goldberg, 1996) (przydatność tego środka w psychogeriatryi wymaga jednak dalszych badań).

## **7.3. Stany niepokoju, pobudzenia ruchowego, zachowanie agresywne**

Występują zarówno w przebiegu zaburzeń psychotycznych (zespoły urojeniowe, maniakalne), ale również niezależnie od nich, często wymagają pilnej interwencji farmakologicznej, zwłaszcza gdy osiągają duże nasilenie. W udzielaniu pomocy doraźnej chorym ze stanami pobudzenia przydatne są zarówno neuroleptyki

stosowane pozajelitowo (haloperidol, promazyna), jak również niektóre leki anksjolityczne (hydroksyzyna, klorazepat, również diazepam, klonazepam).

W przewlekających się stanach lęku, napięcia, niepokoju, dysforii są stosowane małe lub średnie dawki neuroleptyków (haloperidol, risperidon, alimemazyna), leki anksjolityczne (hydroksyzyna, buspiron, klonazepam, klorazepat), a również tiapryd, prometazyna (por.: Bernstein, 1994, Tariot, 1996, Goldberg i Goldberg, 1996). Niektórzy autorzy zalecają stosowanie w takich stanach karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania wymaga jednak dalszych badań kontrolowanych, należy też brać pod uwagę liczne interakcje.

#### 7.4. Zaburzenia snu (bezsennaść)

Zaburzenia snu w postaci częściowej, rzadziej całkowitej bezsenności u osób z O.A. są zjawiskiem częstym i dezorganizują rytm aktywności złożonej chorego oraz jego otoczenia, mogą pogarszać sprawność procesów poznawczych w okresie dnia (sennaść).

Nie ulega wątpliwości, że rozpowszechnione przed laty szerokie stosowanie klasycznych leków nasennych (pochodnych kwasu barbiturowego) należy obecnie uznać nie tylko za postępowanie nienowoczesne, ale również nieprawidłowe (toksyczny wpływ na o.u.n. i narządy wewnętrzne, tzw. „rebound phenomena”, ujemny wpływ na procesy poznawcze). Stosowane wciąż chętnie i szeroko pochodne benzodiazepiny też nie należy zaliczać do metod podstawowych, „pierwszego rzutu”, ze względu na ujemny wpływ na procesy poznawcze (z możliwością pojawienia się epizodów amnezji), działanie miorelaksacyjne, depresyjne działanie na ośrodek oddechowy, ryzyko reakcji paradoksalnych, wyczerpywanie się efektu w miarę stosowania i potrzeby podwyższania dawki, nasilone objawy odstawienne (majaczenie, drgawki, bezsenność). Mimo tych ograniczeń trudno jest tę grupę leków zupełnie wyłączyć z pomocy chorym z zaburzeniami snu, zwłaszcza gdy inne środki zawodzą. W sytuacji takiej bezpieczniejsze są pochodne benzodiazepiny o krótkim lub średnim okresie biologicznego półtrwania (np. estazolam). Nowa generacja leków wpływających na zaburzenia snu (zwłaszcza zopiklon) jest w dużym zakresie wolna od tych ujemnych cech leków benzodiazepinowych. Niesłusznie pomijana w praktyce klinicznej jest hydroksyzyna, dotyczy to zwłaszcza doraźnej korekty zaburzeń snu. Zdaniem części autorów (Bayer i wsp. 1986) bezpieczna i skuteczna jest hemineuryna, traktowana jako „lek z wyboru” w leczeniu zaburzeń snu wieku podeszłego. Pogląd ten powinien być zweryfikowany w badaniach kontrolowanych w większych grupach chorych. W pomocy chorym z uporczywą bezsennością (ale również przy doraźnym korygowaniu zaburzeń snu) przydatne są małe dawki niektórych neuroleptyków (promazyna, tiorydazyna).

Przydatność preparatów ziołowych jest mniej zbadana, nie należy jednak ich pomijać w mniej nasilonych zaburzeniach snu. Dotyczy to również fototerapii (Satlin i wsp. 1992).

Zaburzenia snu związane z depresją, zaburzeniami psychotycznymi powinny być leczone w ramach terapii schorzenia podstawowego (tzn. depresji, zespołu urojeniowego), często jednak zachodzi potrzeba dodatkowego stosowania leków korygujących zaburzenia snu.

## Piśmiennictwo

1. Aisen P.S., D. Martin, L. Alstiel i wsp.: A pilot study of prednisone in Alzheimer's disease, *Dementia*, 1996, 7, 201–206.
2. Alexopoulos G.S.: The treatment of depressed demented patients, *J. Clin. Psychiatry*, 1966, 57, suppl. 14, 14–20.
3. Alheinen K., P. Riekkinen: Combination of tacrine and selegiline in Alzheimer's disease: an open pilot study, w: *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders* (red: K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad, H.M. Wisniewski), John Wiley a. Sons, 1995, 299–304.
4. Anand R., G. Gharabawi: Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview, *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 1996, 8, 1–8.
5. Anand R., G. Gharabawi: Clinical development of Exelon (ENA-713): the adena programme, *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 1996, 8, 9–14.
6. Armstrong R.A., S.J. Winsper, J.A. Blair: Aluminium and Alzheimer's disease: review of possible pathogenetic mechanisms, *Dementia*, 1996, 7, 1–9.
7. Augustinsson L.E., K. Blennow, C. Blomstrand i wsp.: Intracerebroventricular administration of GM 1 ganglioside to presenile Alzheimer patients, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 1997, 8, 26–33.
8. Baldinger S.L., D.J. Schroeder: Nicotine therapy in patients with Alzheimer's disease, *Ann. Pharmacother.* 1995, 29, 314–315.
9. Bayer A.J., E.M. Bayer, M.S.J. Pathy, M.J. Stoker: A double-blind controlled study of chlomechiazole and triazolam as hypnotics in the elderly, *Acta Psychiatr. Scand*, 1986, 73, suppl. 329, 101–111.
10. Bernstein J.G.: Geriatric psychopharmacology and the dementias: Alzheimer's and HIV, w: *Drug Therapy in Psychiatry*, Mosby, St. Louis, 1994, str. 441–474.
11. Bridge S.J.: Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, 865–870.
12. Breitner J.C.S., B.A. Gau, K.A. Welsh i wsp.: Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: Initial results of a co-twin control study, *Neurology*, 1994, 44, 227–232.
13. Briley M.F.: Biochemical strategies in the search for cognition enhancers, *Pharmacopsychiatry*, 1990, 23 (suppl.), 75–80.
14. Clincke C.M.C., L. Tritsmans, C. Idzikowski i wsp.: The effect of R 58735 (Sabeluzole) on memory functions in healthy elderly volunteers, *Psychopharmacol.* 1988, 94, 52–57.
15. Coper H., W.M. Herrmann: Psychostimulants, analeptics, nootropics: an attempt to differentiate and assess drugs designed for the treatment of impaired brain functions, *Pharmacopsychiat.*, 1988, 21, 211–217.
16. Crapper D.R., A.J. Dalton, T.P.A. Kruck i wsp.: Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease, *Lancet*, 1991, 337, (June 1), 1304–1308.
17. Crook Th., W. Petrie, Ch. Wells, D.C. Massari: Effects of phosphatidylserine in Alzheimer's disease, *Psychopharmacol. Bull.*, 1992, 28, 61–66.
18. Drevets W.C.: Geriatric depression: brain imaging correlates and pharmacologic considerations, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 71–81.
19. Finali G., Piccirilli M., Oliani C., G.L. Piccinin: L-Deprenyl therapy improves verbal memory in amnesic Alzheimer patients. *Clin Neuropharmacol* 1991, 14, 523–36.

20. Freeman S.E., R.M. Dawson: Tacrine: a pharmacological review, *Progress in Neurobiology*, 1991, 36, 257–277.
21. Fröstl W., L. Maitre: The families of cognition enhancers, *Pharmacopsychiat.*, 1989, 22, 54–100.
22. Gershon S., S.H. Ferris, J.S. Kennedy i wsp.: Methods of the evaluation of pharmacologic agents in the treatment of cognitive and other deficits in dementia, w: *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs: Principles and Guidelines* (red: R.F. Prien i D.S. Robinson) Raven Press, New York, 1994, str. 467–499.
23. Gidal B.E., M.L. Crismon, M.L. Wagner i wsp.: Current developments in neurology, part. II: advances in the pharmacotherapy of Alzheimer disease, Parkinson disease, and stroke, *The Annales of Pharmacotherapy*, 1996, 30, 1446–1451.
24. Gispen W.H., A.C. Kappelle, B. Bravenboer, F.P.T. Hamers, P.M. Edwards: Effects of ACTH neuropeptides on nerve repair and neuropathy: animal and human studies, w: *Strategies for Studying Brain Disorders*, (red: T. Palomo i T. Archer), Farrand Press, London, 1994, 377–387.
25. Gottfries C.G., S.O. Frederiksen, M. Heilig: Neuropeptides and Alzheimer's disease, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1995, 5, 491–500.
26. Goldberg R.J., J. Goldberg: Antipsychotics for dementia related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients, *Clin. Geriatrics*, 1996, 4, 58–68.
27. Harvey R.J., S.A. Eagger: The clinical efficacy of tacrine, *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1995, 6, 335–348.
28. Hefti F., J.L. Venero, H.R. Widmer, B. Knusel: Nerve Growth Factor therapy for Alzheimer's disease: comparison with brain-derived neurotrophic factor, w: *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*, (red. K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad, H.M. Wisniewski) John Wiley a. Sons, 1995, str. 321–328.
29. Honja H., K. Tanaka, T. Kashiwagi i wsp.: Senile dementia: Alzheimer's type and estrogen, *Horm. Metab. Res.*, 1995, 27, 204–207.
30. Itil T., D. Martorano: Natural substance in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia), *Psychopharmacol. Bull.*, 1995, 31, 147–158.
31. Jarema M.: Leki nootropowe i wpływające na krążenie mózgowe, w: *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna* (red.: W. Kostowski i S. Pużyński), PZWL, Warszawa, 1996, str. 527–543.
32. Jones G.M., Sahakian B.J., Levy R., Warburton D.M., Gray J.: Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 1992, 108, 485–94.
33. Kanowski S., W.M. Herrmann, K. Stephan, W. Wierich, R. Hörr: Proof of efficacy of the Ginko Biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multiinfarct dementia, *Pharmacopsychiat.*, 1996, 29, 47–56.
34. Knapp M.J., Knopman D.S., Solomon P.R., Pendlebury W.W., Davis C.S., Gracom S.I.: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994, 271, 985–91.
35. Kumar V., M. Calache: Treatment of Alzheimer's disease with cholinergic drugs, *Internat. J. Clin. Pharmacol. Therapy a. Toxicol.*, 1991, 29, 23–37.
36. Lawlor B.A., K.L. Davis: Does modulation of glutamatergic function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease?, *Biol. Psychiatry*, 1992, 31, 337–350.
37. Less A.J.: Porównanie efektów i umieralności przy stosowaniu lewodopy w połączeniu z selegiliną u chorych we wczesnym, łagodnym stadium choroby Parkinsona, *BMJ*, 1995, 311, 1602–1607.
38. Levin E.D.: Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology* 1992, 108, 417–31.
39. Madhusoodanan S.: Efficacy o risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series, *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 514–518.

40. Marin D.B., K.L. Davis: Experimental therapeutics, w: F.E. Bloom, D.J. Kupfer (red.): Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Raven Press, New York, 1995, 1417–1426.
41. McGeer P.L., E.G. McGeer: Anti-inflammatory drugs in the fight against Alzheimer's disease, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1996, 777, 213–220.
42. Newhouse P.A., Sunderland T., Tariot P.N., Blumhardt C.L., Weingartner H., Mellow A., Murphy D.L.: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology* 1988, 95, 171–175.
43. Ohkura T., K. Isse, K. Akazawa i wsp.: Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of Alzheimer's type, *Dementia*, 1995, 6, 99–107.
44. Oxman T.E.: Antidepressants and cognitive impairment in the elderly, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, suppl. 5, 38–44.
45. Parnowski T.: Leczenie depresji wieku podeszłego, *Lęk i Depresja*, 1996, 1, 75–86.
46. Patterson P.H.: Neuronal growth and differentiation factors and synaptic plasticity, w: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, (red. F.E. Bloom i D.J. Kupfer), Raven Press Ltd, 1995, str. 619–629.
47. Pendleburg W.W., P.R. Solomon: The tolerability and safety profile of tacrine, *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995, 6, 349–357.
48. Piccinin G.L., Finali G., Piccirilli M.: Neuropsychological effects of L-deprenyl in Alzheimer's type dementia. *Clin Neuropharmacol* 1990, 13, 147–63.
49. Płaźnik A.: Aminokwasy pobudzające – rola w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w: Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna (red. W. Kostowski i S. Pużyński), PZWL, Warszawa, 1996, str. 103–113.
50. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne, w: Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna (red.: W. Kostowski i S. Pużyński), PZWL, Warszawa, 1996, str. 390–476.
51. Raskind M.A.: Alzheimer's Disease. Treatment of noncognitive behavioral abnormalities, w: Psychopharmacology The Fourth Generation of Progress, (red.: F.E. Bloom i D.J. Kupfer), Raven Press, New York, 1995, str. 1427–1435.
52. Rich J.B., D.X. Rasmusson, M.F. Folstein: Nonsteroidal antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease, *Neurology*, 1995, 45, 51–55.
53. Rogers J.: Inflammation and Alzheimer's disease, *CNS Drugs*, 1994, 1 (4), 241–244.
54. Rogers J., L.C. Kirby, S.R. Hempelman i wsp.: Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease, *Neurology*, 1993, 43, 1609–1911.
55. Rogers S.L., L.T. Friedhoff: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Dementia*, 1996, 7, 293–303.
56. Roth M., C.Q. Mountjoy, R. Amrein and the International Collaborative Study Group: Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression, *Brit. J. Psychiatry*, 1996, 168, 149–157.
57. Sahakian B., Jones G., Levy R., Gray J., Warburton D.: The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J. Psychiatry* 1989, 154, 797–800.
58. Saletu B., E. Paulus, L. Linzmayer i wsp.: Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-intract dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study, *Psychopharmacology*, 1995, 117, 385–395.
59. Satlin A., L. Volicer, V. Ross, L. Herz, S. Campbell: Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease, *Am. J. Psychiatry*, 1992, 149, 1028–1032.
60. Schneider L.S., Olin J.T., Pawluczuk S.: A double-blind crossover pilot study of l-deprenyl (selegiline) combined with cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease. *Am J. Psychiatry* 1993, 150, 321–3.

61. Schneider L.S., M. R. Farlow, V.W. Henderson, J.M. Pogoda: Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease, *Neurology*, 1996, 46, 1580–1584.
62. Schneider L.S.: New therapeutic approaches to Alzheimer's disease, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, Suppl. 14, 30–36.
63. Shvaloff A., E. Neuman, D. Guez: Lines of therapeutics research in Alzheimer's disease, *Psychopharmacol. Bull*, 1996, 32, 343–352.
64. Sisodia S.S., D.L. Price: Amyloidogenesis in Alzheimer's disease and animal models, w: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, (red.: F.E. Bloom i D.J. Kupfer), Raven Press Ltd, New York, 1995, str. 1371–1375.
65. Spiegel R., P. Irvin: Designing dementia treatment studies: diagnosis, efficacy criteria, and duration, *Eur Psychiatry*, 1996, 11, 149–154.
66. Summers W., Majoski, G. Marik i wsp.: Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type, *N. Engl. J. Med.*, 1986, 215, 1241–1245.
67. Tariot P.N., Cohen R.M., Sunderland T. i wsp.: L-Deprenyl in Alzheimer's disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 427–33.
68. Tariot P.N.: Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, suppl. 14, 21–29.
69. Tolbert S.R., M.A. Fuller: Selegiline in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease, *The Annals of Pharmacotherapy*, 1996, 30, 1122–1129.
70. Tollefson G.D.: Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine in the management of primary degenerative dementia, *Biol. Psychiatry*, 1990, 27, 1133–1142.
71. Weyer G., H. Erzigkeit, D. Hadler, S. Kubicki: Efficacy and safety of Idebenone in the long-term treatment of Alzheimer's disease: a double-blind placebo controlled multicentric study, *Human Psychopharmacol*, 1996, 11, 53–65.
72. Whalley L.J., J.M. Starr: Cholinergic therapy, w: *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*, (red.: J.R.M. Copeland, M.T. Abou-Saleh, D.G. Blazer), John Wiley a. Sons, 1994, str. 421–426.
73. Whyte S., K. Beyreuther, C.L. Masters: Rational therapeutic strategies for Alzheimer's disease, w: *Neurodegenerative Diseases* (red.: D.B. Caline), Saunder Co., Philadelphia, 1994, str. 647–664.
74. Wilson A.L., J.R. McCarten, L.K. Langley i wsp.: Transdermal nicotine administration in Alzheimer's disease: effects on cognition, behavior, and cardiac function, w: *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders* (red. : K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad, H.M. Wisniewski), John Wiley a. Sons, 1995, str. 305–314.