



Prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska
Zakład Badawczo-Lecznicy
Chorób Zwyródnieniowych CUN, IMDiK PAN
Warszawa

Aktualne strategie leczenia i zapobiegania chorobie Alzheimera

Judith Neugroschl, MD, Mary Sano, PhD

Adres do korespondencji:
Mary Sano, PhD
James J. Peters Veterans Affairs
Medical Center,
130 Kingsbridge Road, Room
1F01, Bronx, NY 10468, USA

e-mail: mary.sano@mssm.edu

Current Neurology and
Neuroscience Reports 2009,
9: 368-376

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (1): 43-53

W związku ze starzeniem się populacji wzrasta częstość i rozpowszechnienie choroby Alzheimera, co przekłada się na zwiększenie obciążeń zarówno dla poszczególnych osób, jak i całego społeczeństwa. Mimo że aktualnie dostępne leki zaaprobowane przez FDA zmniejszają nasilenie objawów, to jednak nie powstrzymują progresji choroby ani nie przyczyniają się do jej wyleczenia. W artykule przedyskutowano ostatnie dane dotyczące strategii terapeutycznych leczenia AD wpływających na zmiany patologiczne związane z amyloidem i białkiem tau. Przeanalizowane zostały także inne, nowoczesne metody leczenia, w tym zastosowanie inhibitorów receptora dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE), indukcja poprawy funkcji mitochondriów przez dimebon, stosowanie leków przeciwzapalnych i zmniejszających stężenie cholesterolu. Zaprezentowano także wyniki aktualnych badań profilaktycznych, w których stosowano zarówno środki farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne.

Wprowadzenie

W związku ze starzeniem się populacji choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) będzie schorzeniem ogromnie obciążającym poszczególne osoby oraz całe społeczeństwo. W Stanach Zjednoczonych najszybciej powiększającą się populacją są osoby po 85 roku życia. Zgodnie z danymi US Census Bureau liczba osób po 65 roku życia, wynosząca w roku 2000 około 35 milionów, zwiększy się do roku 2050 do 70 milionów, natomiast populacja osób po 85 roku życia zwiększy się z 4,2 miliona w roku 2000 do 21 milionów w roku 2050. Biorąc po uwagę, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka AD jest wiek, dojdzie do proporcjonalnego zwiększenia częstości występowania przypadków otępienia typu alzheimerskiego, jak również wzrostu odsetka osób z łagodnymi, ale istotnymi zaburzeniami funkcji poznawczych w okresie 3-5 lat przed postawieniem rozpoznania.

Dostępne środki terapeutyczne stosowane w leczeniu AD dzielą się na dwie grupy: inhibitory acetylocholinesterazy (donepezyl, galantamina, riwastygmina i takryna) oraz na antagonistów receptorów dla N-metylo-D-asparagianu (NMDA) (memantyna). Leki te nie wpływają na postęp choroby ani nie są w stanie jej wyleczyć. Zmniejszają jedynie jej objawy oraz mogą poprawiać funkcjonowanie, ale nie są w stanie zaspokoić wszystkich oczekiwań pacjenta.

Pole działania leków zmienia się w związku z rozwojem metod leczenia, które koncentrują się na neuropatologicznych cechach choroby: blaszkach amyloidowych oraz związanym z białkiem tau zwyrodnieniu neurofibrylarnym. W prezentowanej pracy omówiono leki, których punktem uchwytu jest amyloid i białko tau, przedyskutowano uzasadnienie dla stosowania najbardziej obiecujących spośród nowych leków, przedstawiono także korzystne i niekorzystne dane dotyczące leczenia i prewencji AD.

Wpływ na blaszki amyloidowe

Postuluje się, że kumulacja amyloidu β ($A\beta$) jest prawdopodobnie najwcześniejszym (i prawdopodobnie inicjującym) czynnikiem rozwoju AD. Jedyne znane genetyczne postacie choroby są wywołane mutacjami $A\beta$ oraz enzymów, które są zaangażowane w jego powstawanie. Białko prekursorowe amyloidu (APP) jest rozcinane albo przez α -sekretazę, w wyniku czego powstają rozpuszczalne fragmenty (sAPP), albo przez β -sekretazę (nazwaną też enzymem trawiącym miejsce APP [BACE]), a następnie przez γ -sekretazę, w wyniku czego powstają fragmenty białkowe o długości od 37 do 42 aminokwasów. Najbardziej charakterystycznym fragmentem amyloidu związanym z patologią AD jest $A\beta_{42}$, który oligomeryzuje, a następnie agreguje, tworząc blaszkę amyloidową. Oligomeryowa forma $A\beta$ budzi znaczne zainteresowanie, ponieważ jest toksyczna dla neuronów, przyczynia się do rozwoju zaburzeń pamięci u zwierząt, może także inicjować kaskadę zdarzeń, które przyczyniają się do aktywacji mikrogleju, degeneracji synaps, uszkodzenia oksydacyjnego i apoptozy. W trakcie badań są metody terapeutyczne, których celem jest zmniejszenie liczby blaszek amyloidowych. Efekt ten jest uzyskiwany albo poprzez modyfikowanie metabolizmu amyloidu przez wpływ na odpowiednie enzymy lub też przez optymalizację procesów usuwania złogów poprzez immunoterapię (praca przeglądowa Barten i Albright).¹

IMMUNOTERAPIA UKIERUNKOWANA NA ZMNIEJSZENIE STĘŻENIA $A\beta$

Istnieje wiele metod wykorzystujących immunoterapię, za pomocą których podejmuje się próby zmniejszenia ilości $A\beta$. Uzyskanie czynnej odporności wymaga wprowadzenia do organizmu antygeny, przeciwko któremu organizm wytwarza przeciwciała. Następnie przeciwciała te wiążą $A\beta$ i pomagają usunąć je z ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Alternatywnie te swoiste przeciwciała albo mieszanina przeciwciał mogą być podawane pozajelitowo (immunizacja bierna). W pierwszym badaniu z aktywną immunizacją użyto zagregowanego peptydu amyloidowego (AN1792) do wywołania odpowiedzi immunologicznej. Badanie to przerwano w fazie II w roku 2002, ponieważ u 6% pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę, pojawiło się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Ta niepożądana reakcja była prawdopodobnie wywołana aktywacją limfocytów T. Jest także możliwe, że w zjawisku tym istotną rolę odgrywał adiuwant zawarty w szczepionce (QS-21), którego zastosowanie miało na celu wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej.

Badacze kontynuowali obserwację pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę, jednak wyniki były rozczarowujące. Ponadto w badaniach autopsyjnych wykazano, że u szczepionych pacjentów, u których stwierdzono wzrost miana przeciwciał, pomimo znaczącego zmniejszenia ilości amyloidu w mózgu, nasilenie innych zmian patologicznych, w tym zwyrodnienia neurofibrylarnego, włókien neuropilowych oraz angiopatii amyloidowej, ciągle było podobne do tego, jaki

występuje u osób z AD, które nie otrzymały szczepionki.² Stwierdzono także jedynie niewielką poprawę w zakresie funkcji poznawczych ocenianych za pomocą skal Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) i Mini-Mental State Examination (MMSE), natomiast analiza statystyczna wyników Neuropsychological Test Battery wskazała na pewną poprawę w tym zakresie. Podczas badania stan pacjentów stale się pogarszał. Zarówno w wielu skalach oceniających stan ogólny, jak i w skalach funkcjonalnych (np. klinicznej skali oceny otępienia, ogólnego stanu klinicznego, skali oceny niepełnosprawności u osób z demencją) nie obserwowano różnic pomiędzy grupą szczepionych pacjentów, u których uzyskano odpowiedź immunologiczną (wzrost stężenia przeciwciał), a grupą osób otrzymujących placebo. Natomiast w skalach oceniających jakość życia u pacjentów z odpowiednią reakcją immunologiczną odnotowano poprawę.³ Jednym z wyjaśnień wyników tego badania jest hipoteza, że usunięcie $A\beta$ po latach wywoływania przez niego szkód nie jest już skuteczne, co z kolei nasuwa pytanie, czy lepsze efekty można byłoby uzyskać poprzez wcześniejszą interwencję (gdy u pacjenta pojawiają się łagodne zaburzenia poznawcze [MCI] lub wcześniej). Inna hipoteza opiera się na przypuszczeniu, że gromadzenie się amyloidu w rzeczywistości nie jest jedynie wskaźnikiem progresji AD, i czy w tej sytuacji nie należy zwrócić większej uwagi na przykład na zwyrodnienie neurofibrylarne. Trzecią możliwość stanowi założenie, że gdyby badanie było przeprowadzone do końca, a przeciwciała były podane w pełnej dawce i nie pojawiły się żadne powikłania immunologiczne, to tendencja do poprawy w zakresie funkcji poznawczych obserwowana w badaniu przełożyłaby się na klinicznie istotną zmianę przebiegu choroby. W związku z oczekiwaniem, że trzecia hipoteza jest najbliższa prawdy do badań II fazy wprowadzono antygeny drugiej generacji, z zastosowaniem których wiąże się mniejsze prawdopodobieństwo aktywacji limfocytów T (np. ACC-001 [Elan, Dublin, Irlandia i Wyeth Collegeville, PA], CAD106 [Bazylea, Szwajcaria] i Affitope AD01 i AD02 [Affiris, Wiedeń, Austria]). Rola tych antygenów polega na indukowaniu odpowiedzi, głównie humoralnej (mediowanej przez limfocyty B), w wyniku zastosowania jako antygeny fragmentu pozyskanego z N-końca amyloidu (uważa się, że epitopy stymulujące limfocyty T położone są bardziej dystalnie).

W fazie badań pozostaje także kilka metod biernej immunizacji. Zaletą biernego uodparniania jest fakt, że nie zależy ono od właściwej odpowiedzi immunologicznej pacjenta. Może to mieć szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku, ponieważ w badaniu AN1792 mniej niż 20% immunizowanych pacjentów osiągnęło docelowy poziom odpowiedzi immunologicznej.³ Bierne uodparnianie uważane jest również za bezpieczniejsze, ponieważ przeciwciała szybko zanikają (w ciągu kilku godzin po infuzji).⁴ Najbardziej zaawansowane są badania nad bapineuzumabem (Elan i Wyeth), który aktualnie znajduje się w fazie III badań (tabela). Badacze zamierzają włączyć do analizy 1250 pacjentów. W badaniu II fazy z bapineuzumabem, spośród około 240 pacjentów wyższe ryzyko wystąpienia obrzęku naczyniowego po zastosowaniu więk-

TABELA. LEKI STOSOWANE W CHOROBIE ALZHEIMERA OCENIANE W BADANIACH KLINICZNYCH

Lek	Punkt uchwytu/mechanizm	Etap	Identyfikator clinicaltrials.gov
CTS21166	Inhibitor BACE1	Ukończona faza I	NCT00621010
PF-04494700 (poprzednio TTP488)	Hamuje interakcję między receptorem RAGE a amyloidem, zmniejsza stężenie amyloidu w mózgu	Faza II	NCT00566397
LY450139	Inhibitor γ -sekreazy	Faza III	NCT00762411, NCT00594568
MK 0752	Inhibitor γ -sekreazy	Ukończona faza I	NCT00803894
E2012	Inhibitor γ -sekreazy	Oczekuje na rozpoczęcie fazy I	N/A
GSI 136	Inhibitor γ -sekreazy	Faza I	NCT00719394
Bapineuzumab	Ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko amyloidowi	Faza III	NCT00574132
ELND005 (AZD-103 lub scylloinozytol)	Hamuje tworzenie włókien amyloidowych i powoduje rozpad włókien utworzonych wcześniej	Faza II	NCT00568776
Dożylnie immunoglobuliny ACC-001	Złożone oczyszczone ludzkie IgG Aktywna szczepionka drugiej generacji	Faza III Faza II	NCT00818662 NCT00479557, NCT752232, NCT00498602
CAD106	Aktywna szczepionka drugiej generacji	Faza II	NCT00795418
Affitope AD01, AD02	Aktywna szczepionka drugiej generacji	Faza Ib	NCT00711139, NCT00711321
TRx0014 (Rember)	Inhibitor agregacji tau	Ukończona faza II	NCT00515333
PRX-03140	Agonista 5-HT4	Faza II	NCT00693004, NCT00672945
Dimebon	Modulator megakanalu mitochondrialnego, inhibitor cholinesterazy i receptora NMDA o niewielkiej sile działania	Faza III	NCT00675623

5-HT4 – receptor typu 4 dla 5-hydroksytryptaminy (serotoniny), BACE1 – enzym trawiący białko prekursora amyloidu w miejscu β , N/A – nie dotyczy, NMDA – N-metylo-D-asparaginian, RAGE – receptor dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji.

szych dawek mieli nosiciele allelu E4 apolipoproteiny E. Pomiarzy oceny skuteczności w fazie II nie wykazały istotnych statystycznie różnic, ale analiza post hoc wykazała istotną poprawę w skalach oceny funkcji poznawczych (np. ADAS-cog i Neuropsychological Test Battery) u pacjentów niebędących nosicielami allelu E4 apolipoproteiny E.^{4,5}

Inną metodą biernego uodparniania jest podawanie mieszanek przeciwciał (np. dożylnie podanie immunoglobulin, które zawierają oczyszczone ludzkie IgG pochodzące od wielu dawców), które – jak się okazało – zawierają przeciwciała przeciw A β i prawdopodobnie także przeciw oligomerom A β . W jednym z ostatnich, niewielkim, otwartym badaniu obserwacji poddano ośmiu pacjentów, którzy przez 18 miesięcy byli leczeni immunoglobulinami.⁶ Głównym punktem końcowym badania były wyniki uzyskane w skali oceny funkcji poznawczych MMSE. Interesujące wydaje się, że u sześciu z ośmiu pacjentów wyniki w skali MMSE ustabilizowały się lub uległy poprawie podczas 18 miesięcy obserwacji. Aktualnie prowadzone jest badanie III fazy (tabela), do którego planuje się włączenie 360 pacjentów. W badaniu będą porównywane wyniki stosowania immunoglobulin podawanych dożylnie w 2 dawkach z placebo w celu ustalenia, czy istotnie spowalniają one szybkość narastania otępienia u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną AD. Głównymi punktami końcowymi są wyniki w skalach ADAS-cog i Clinical Global Impression of Change oceniane w 9 miesiącu leczenia, z powtórzną analizą planowaną po 18 miesiącach.

Immunoterapia, w tym biernie uodparnianie, niesie jednak ze sobą istotne ryzyko. Jak już wspomniano, badanie AN1792

zostało przerwane ze względu na ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Po stosowaniu najwyższej dawki bapineuzumabu u niektórych pacjentów obserwowano obrzęk naczyń. Najwyższe ryzyko tego powikłania występuje u pacjentów z allelem E4 apolipoproteiny E, w związku z tym dawki tej nie stosowano w obecnym protokole badania III fazy.⁷ Oprócz wymienionego powikłania u pacjentów poddanych biernej immunoterapii zaobserwowano także mikrokrwotoki w mózgu.⁸

MODULATORY ENZYMATYCZNE

Jak opisano powyżej, niektóre zmiany w metabolizmie APP mogą wpływać na prawdopodobieństwo powstawania blaszek amyloidowych. Hamowanie aktywności β - lub γ -sekreazy bądź zwiększenie aktywności α -sekreazy może doprowadzić do obniżenia szybkości tworzenia A β , a w konsekwencji do powstawania blaszek amyloidowych.

Prawdopodobnie największe doświadczenia w kontekście danych klinicznych dotyczą hamowania aktywności γ -sekreazy. Firma Eli Lilly (Indianapolis, IN) ukończyła badanie II fazy oceniające skuteczność związku LY450139 u 51 pacjentów, w którym wykazano względnie dobrą tolerancję leczenia i zmniejszenie stężenia A β we krwi.⁹ Obecnie trwa rekrutacja pacjentów do dwóch badań III fazy: NCT00762411 (porównujące wzrastające dawki leku od 60 do 140 mg/24 h z placebo) oraz NCT00594568 (porównujące lek w dawce 100 mg, 140 mg i placebo) (tabela). Badanie fazy I z MK 0752 (Merck, Whitehouse Station, NJ) zostało już zakończone, natomiast GSI 136 (Wyeth) jest aktualnie oceniany w Japonii (tabela). Firma Eisai (Tokio, Japonia) zaplanowała bada-

nie I fazy ze związkiem E2012 w 2006 roku, ale przełożono je po zaobserwowaniu w badaniach przedklinicznych na szczurach występowania przypadków zmętnienia soczewki. Ponieważ w kolejnych badaniach przedklinicznych na szczurach i naczelnych nie uzyskano danych wskazujących na toksyczność leku, FDA zezwoliła na realizację tego badania I fazy.

Niektóre obawy związane ze stosowaniem leków hamujących aktywność sekretaz wynikają z przypuszczenia, że mogą istnieć inne białka, z których wiele do tej pory nie jest poznanych, a które są substratami dla sekretaz. Na przykład γ -sekreতাза jest także zaangażowana w rozcinanie przez błonowych receptorów Notch, co powoduje, że jej przewlekłe hamowanie jest związane z powikłaniami zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, takimi jak: rozrost komórek kubkowych (widoczny w modelach zwierzęcych), biegunki oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (obserwowane w badaniu klinicznym z LY450139). W związku z tym podczas stosowania inhibitorów γ -sekreতাза należy uważnie monitorować występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza w aspekcie nowych działań niepożądanych i nieoczekiwanych interakcji.

Tarenflurbil, środek przeciwpadaczkowy, który moduluje aktywność γ -sekreতাза, wywiera korzystny wpływ na funkcje poznawcze, co wykazano w badaniach na transgenicznym myszach. W rocznym badaniu II fazy, w którym brało udział 207 pacjentów z AD o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, wykazano, że lek jest dobrze tolerowany, jednak nie wykazuje korzystnego wpływu na funkcjonowanie i funkcje poznawcze. Analiza post hoc wykazała pewną korzyść płynącą z zastosowania największej dawki u pacjentów z chorobą o najmniejszym zaawansowaniu.¹⁰ W większym, 18-miesięcznym badaniu III fazy przeprowadzonym z udziałem 1649 osób z AD nie wykazano korzystnego wyniku leczenia, firma (Myriad, Salt Lake City, UT) wstrzymała więc dalsze badania nad lekiem.¹¹ Jednym z możliwych wyjaśnień ujemnych wyników badania była hipoteza, że doustne podanie leku nie hamuje wystarczająco aktywności γ -sekreতাза potrzebne do zwolnienia postępu choroby.¹²

Obecnie dostępne są wyniki kilku badań dotyczących stosowania inhibitorów BACE u zwierząt, w tym z zastosowaniem różnych białek i małych cząsteczek, jak również nowych przeciwciał skierowanych przeciwko miejscu, w którym APP jest rozcinane przez γ -sekreতাза.¹³ Jedno badanie fazy I z CTS21166 (ZPQ-21166) (CoMentis, South San Francisco, CA) zostało właśnie zakończone (tabela).

LEKI HAMUJĄCE AGREGACJĘ

W chwili obecnej prowadzone są badania nad wieloma środkami hamującymi agregację A β . Najbardziej zaawansowane badania dotyczyły związku 3-APS (znanego również jako tramiprozat, homotauryna i Alzhemed [Neurochem, Laval, Kanada]). Jednak wyniki badania III fazy przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, do którego włączono 1052 pacjentów, uznano za niejednoznaczne, natomiast badanie III fazy prowadzone w Europie zostało wstrzymane przed ogłoszeniem wyników. Głównym parametrem ocenianym w badaniu był wynik uzyskany w skali oceniającej funkcje poznawcze

(ADAS-cog), równocześnie prowadzono ocenę wolumetryczną mózgu za pomocą MR w celu oceny wpływu leczenia na zmiany strukturalne. FDA stoi na stanowisku, że w amerykańskim badaniu nie udowodniono skuteczności leku w 18-miesięcznej obserwacji. Wyniki badania nie zostały opublikowane. W ramach nietypowej strategii firma rozwija lek o nazwie Vivimind jako środek dostępny bez recepty (jako suplement diety). Ze względu na wyniki badań, w których wykazano mniejsze ubytki objętości hipokampa w leczonych grupach, lek jest wprowadzany do obrotu jako chroniący przed utratą pamięci. Inny lek, scylloinozytol, jest w II fazie badań klinicznych sponsorowanych przez Elan (tabela). Wydaje się, że lek wiąże oligomery A β ₄₂, zapobiegając tym samym uszkodzeniu synaps. Lek jest małą cząstką i łatwo przenika przez barierę krew-mózg przy udziale aktywnego transportu.

Metody terapeutyczne wpływające na białko tau

Zwyrodnienie neurofibrylarne zbudowane z hiperfosforylowanego białka tau jest wyznacznikiem zmian patologicznych w chorobie AD. Wyniki niektórych badań sugerują, że rozwój zwyrodnienia neurofibrylarnego jest najwcześniejszą zmianą patologiczną pojawiającą się w AD.^{14,15} Ostatnie opinie dotyczące neuropatologicznych kryteriów diagnostycznych¹⁶ wskazują, że nasilenie zmian neurofibrylarnych, szczególnie w korze śródwchowej, powinno być brane pod uwagę podczas stawiania rozpoznania. Fakt, iż występowanie zmian neurofibrylarnych koreluje z zaburzeniami funkcji poznawczych podczas całego okresu trwania choroby, sprawia, że mogą być one interesującym celem terapii. Wiadomo także, że hiperfosforylowane białko tau może zaburzać polimeryzację mikrotubul, co z kolei może przyspieszać degradację sieci neuronalnych.

Na białko tau można wpływać różnymi drogami. Można tego dokonać przez zastosowanie inhibitorów kinaz tau,¹⁷ a także leków, które bezpośrednio wpływają na polimeryzację mikrotubul.¹⁸ Jak dotąd nie przeprowadzono badań nad środkami o takim działaniu u ludzi, ale leki, które mogą działać w ten sposób, a jednocześnie są stosowane u ludzi z innych wskazań, są badane na zwierzętach. Przykładem takiego związku jest paklitaksel (Taxol; Bristol-Myers Squibb, New York, NY), lek przeciwnowotworowy wpływający na cykl komórkowy, którego działanie zbadane w modelach komórkowych jest związane ze stabilizacją mikrotubul. Lek ten, a także inne leki o podobnym mechanizmie działania, może wywierać korzystny wpływ u pacjentów z AD i innymi tauopatiami.¹⁹

BŁĘKIT METYLENOWY

Błękit metylenowy (znany również jako chlorek metylochinowy) jest barwnikiem histologicznym z historią różnych zastosowań medycznych. Środek ten był stosowany w leczeniu malarii w XIX wieku, a obecnie jest wykorzystywa-

ny w leczeniu methemoglobinemii i zatrucia cyjankiem. Pod nazwą handlową Rember (TauRx Therapeutics, Singapur) błękit metylenowy był niedawno badany w leczeniu AD ze względu na jego zdolność do zaburzania agregacji białka tau²⁰ i poprawy funkcji mitochondriów.²¹ Badanie II fazy było badaniem eksploracyjnym kontrolowanym placebo, w którym podawano trzy dawki leku 321 pacjentom z AD o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Głównym punktem końcowym był wynik w skali ADAS-cog oceniany po 24 tygodniach, a drugorzędowymi punktami końcowymi były wyniki obrazowania. Próba była kontynuowana w sposób zaślepiiony przez 84 tygodnie. W 24 tygodniu u pacjentów aktywnie leczonych nie zaobserwowano istotnego statystycznie pogorszenia w odniesieniu do wartości wyjściowych. W 50 tygodniu stwierdzono zwolnienie szybkości progresji choroby o 81% w stosunku do kontroli, a obserwowany efekt był silniejszy od obserwowanego po 24 tygodniach.²² Badanie miało kilka ograniczeń metodologicznych (np. dawka 100 mg uznana była za nieskuteczną z powodu interakcji leku z substancją zawartą w ścianie kapsułki, a wyniki grupy przyjmującej lek w tej dawce zostały połączone z wynikami grupy kontrolnej). Inną kwestią w badaniach z zastosowaniem tego związku jest to, że błękit metylenowy zabarwia moc i twardówkę na niebiesko, co kwestionuje możliwość spełnienia warunków badania zaślepionego w odniesieniu zarówno do pacjentów, jak i do badaczy. Aktualnie planuje się przeprowadzenie większego badania III fazy z błękitem metylenowym.

Inne metody leczenia AD

Dane płynące zarówno z badań epidemiologicznych, jak i z zakresu nauk podstawowych sugerują, że kilka aktualnie stosowanych z innych wskazań grup leków może być przydatnych w leczeniu AD. Poniżej przeanalizowano dane na temat środków, które zostały już ocenione w odpowiednich badaniach klinicznych.

LEKI PRZECIWPALNE

Wiele dowodów eksperymentalnych sugeruje istotną rolę układu immunologicznego w AD. Podobne dane uzyskano także w badaniach populacyjnych, które wskazują, że niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy zmniejszają ryzyko rozwoju AD (praca przeglądowa Aisen).²³ Badania neuropatologiczne wykazały, że w tkance mózgowej pacjentów z AD stwierdza się podwyższone stężenie białek ostrej fazy, cytokin i białek układu dopełniacza w stosunku do osób z grupy kontrolnej w tym samym wieku. Jednak w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z hydroksychlorochiną, rofekoksibem, naprokse-
nem i prednizonem nie stwierdzono, aby takie leczenie przynosiło korzyści u pacjentów z AD.²⁴⁻²⁷ W jednym z badań 351 pacjentów z AD o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu przydzielano losowo do grupy przyjmującej rofekoksib raz na dobę (25 mg), grupy otrzymującej naprokseen dwa razy na do-

bę (220 mg na dawkę) lub do grupy otrzymującej placebo.²⁶ Zmiana w punktacji w skali ADAS-cog oceniana po roku od rozpoczęcia terapii w leczonych grupach nie różniła się istotnie od stwierdzanej w grupie pacjentów przyjmujących placebo.²⁶

HOMOCYSTEINA I WITAMINY Z GRUPY B

Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych^{28,29} oraz choroby naczyń mózgowych.³⁰ Stężenie homocysteiny we krwi było również oceniane jako czynnik ryzyka AD.³¹ W badaniu z udziałem 1092 osób stwierdzono, że podwyższone stężenie homocysteiny było niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju AD,³¹ a stężenie homocysteiny powyżej 14 $\mu\text{mol/l}$ prawie 2-krotnie zwiększało to ryzyko. Homocysteina może modyfikować ekspresję patofizjologicznych cech związanych z AD poprzez zwiększanie produkcji A β lub nasilenie jego toksyczności, jak również przez wpływ na naczynia. Ostatnio w dużym, prospektywnym 18-miesięcznym badaniu analizowano znaczenie obniżenia stężenia homocysteiny u 400 osób z AD. Zmniejszenie stężenia homocysteiny u osób z AD o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu nie spowalniało tempa narastania zaburzeń funkcji poznawczych, nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami otrzymującymi witaminy w zakresie punktacji w skali oceniającej funkcje poznawcze (ADAS-cog). W badaniu udało się jednak zmniejszyć stężenie homocysteiny.³² W innym ostatnim badaniu porównywano wpływ stosowania dużych i małych dawek witamin na stężenie homocysteiny oraz A β_{40} i A β_{42} . Całkowite stężenie homocysteiny istotnie zmniejszyło się w wyniku suplementacji witamin w obu grupach i silnie korelowało ze stężeniem A β_{40} , natomiast nie korelowało ze stężeniem A β_{42} . Nie stwierdzono różnicy pod względem zmian stężenia A β_{40} , A β_{42} lub stosunku A $\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$. Stężenie A β nie było związane z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych. Wydaje się więc, że obniżanie stężenia homocysteiny nie wpływa na stężenie A β i funkcje poznawcze.³³

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE CHOLESTEROLU

Historia obniżania stężenia cholesterolu jako metody leczenia i zapobiegania AD pokonała już kilka zakrętów. Wyniki wczesnych badań podstawowych i epidemiologicznych sugerowały, że leki obniżające stężenie cholesterolu mogą hamować powstawanie beta-amyloidu *in vitro* i *in vivo*.³⁴ Choć niektóre z wczesnych badań epidemiologicznych wskazywały, że inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (statyny) zmniejszają ryzyko AD, to jednak wyniki metaanalizy nowszych badań wykazały, że nie wywierają one korzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia otępienia i AD.³⁵ Mechanizmy korzystnego wpływu, które zostały zaproponowane, obejmują bezpośrednie zmniejszenie stężenia A β_{40-42} i innych elementów amyloidu w OUN. Stosowanie simwastatyny, która dobrze penetruje do OUN w dawce 20 mg/24 h, było związane z obniżeniem stężenia α -sAPP i β -sAPP w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) po 12 tygodniach leczenia.³⁶ Jednak jednocześnie nie stwierdzono

zmian stężenia białka tau, fosfo-tau i $A\beta_{42}$ w płynie mózgowo-rdzeniowym, a także nie wykazano zmian stężenia $A\beta_{42}$ we krwi. Podobne wyniki zaobserwowano u bezobjawowych dorosłych pacjentów w średnim wieku z ryzykiem rozwoju AD, u których simwastatyna (40 mg/24 h) stosowana przez 4 miesiące również nie wpływała istotnie na stężenie $A\beta_{42}$ i białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym.³⁷ W obu badaniach stwierdzono niewielki korzystny wpływ na funkcje poznawcze. Jednak wpływu takiego nie obserwowano w większych badaniach. Atorwastatyna, statyna nieprzechodząca przez barierę krew-mózg, może działać poprzez obniżenie stężenia krążącego cholesterolu, co sprzyja zmniejszeniu różnych podtypów amyloidu w mózgu. Jednak w jednym badaniu na grupie pacjentów z AD wykazano niewielki stopniowy wzrost stężenia krążącego $A\beta_{1-40}$ i $A\beta_{1-42}$ podczas stosowania atorwastatyny, jednocześnie w grupie otrzymującej placebo nie stwierdzono istotnych różnic.³⁸ Wyniki w zakresie objawów klinicznych i funkcji poznawczych również były rozczarowujące. W randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą prowadzonym w jednym ośrodku z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną AD atorwastatyna wpływała korzystnie na funkcje poznawcze w porównaniu z placebo.³⁹ Korzystny wpływ był wyraźniejszy u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu i wyższymi wynikami w testach pamięciowych na początku badania.⁴⁰ Jednak w większych, dobrze kontrolowanych badaniach wieloośrodkowych nie wykazano korzyści ze stosowania simwastatyny⁴¹ i atorwastatyny³⁴ w AD. Wyniki te są zgodne z danymi pochodzącymi z dużych badań wieloośrodkowych, w których statyny stosowano w prewencji chorób układu krążenia. W badaniach tych nie zaobserwowano wpływu leczenia na funkcje poznawcze i częstość występowania otępienia.^{42,43}

ESTROGENY

Wyniki wstępnych, małych, otwartych badań wskazywały na korzystny wpływ estrogenów na funkcje poznawcze w AD. Jednak w późniejszych randomizowanych badaniach klinicznych z najczęściej używanymi postaciami estrogenów, sprzężonymi estrogenami końskimi (CEE), u kobiet z rozpoznaną łagodną lub umiarkowaną AD nie stwierdzono poprawy w zakresie funkcji poznawczych lub zahamowania postępu choroby.⁴⁴⁻⁴⁶ Wyniki te były zgodne z danymi uzyskanymi z badań, w których podawano progesteron,⁴⁷ jak również z tymi, w których stosowano tylko estrogeny (w postaci CEE).⁴⁵ Okresy obserwacji wynosiły od 4 do 12 miesięcy. Dodatkowo pojawiły się dane wskazujące na szkodliwy wpływ na funkcje poznawcze. Na podstawie tych danych stosowanie CEE w leczeniu AD u kobiet po menopauzie nie jest zalecane.

INHIBITORY RAGE

RAGE (receptor dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji) jest produktem rodziny supergenów immunoglobulinowych występującym na powierzchni wielu typów komórek w mózgu i komórek bariery krew-mózg. W AD stwierdzono wzrost ekspresji RAGE na astrocytach i komór-

kach mikrogleju hipokampa.⁴⁸ Wiadomo, że amyloid wiąże się z tymi receptorami, a wiązanie to może być jednym z mechanizmów, przez który jest stymulowana kaskada reakcji zapalnych, która w konsekwencji może prowadzić do śmierci komórki (Chen i wsp.⁴⁹). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że zablokowanie tego receptora chroni neurony przed bodźcami uszkodzającymi, zmniejsza tworzenie blaszek amyloidowych oraz reakcję zapalną, może także wpływać na pamięć.⁴⁹ Obecnie PF-04494700 (dawniej zwany TTP488) jako doustny antagonistą RAGE jest w II fazie badań klinicznych (tabela).

DIMEBON

Dimebon (Medivation, San Francisco, CA) jest związkem używanym w Rosji jako nieselektywny lek antyhistaminowy, który został zidentyfikowany podczas poszukiwania leków działających antagonistycznie na receptory NMDA. Dimebon wykazał się aktywnością w zwierzęcych modelach AD.⁵⁰ Lek ten także moduluje aktywność receptorów AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i NMDA. Wywiera również słabe działanie hamujące aktywność acetylocholinesterazy,^{51,52} może także działać za pośrednictwem nowego mechanizmu – poprawy funkcji mitochondriów.⁵³ W ostatnim badaniu z udziałem 183 pacjentów z AD o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (MMSE 10-24) dimebon w dawce 20 mg podawany trzy razy na dobę poprawiał wyniki uzyskiwane w skali ADAS-cog (stanowiący główny punkt końcowy) w porównaniu z placebo, jak również w zakresie druzgorzędowych punktów końcowych (w tym zachowania, czynności życia codziennego [ADL], jak również funkcjonowania ogólnego) oceniane w 26 tygodniu badania.⁵⁴ W zaślepionej przedłużonej do roku części badania pacjenci w grupie przyjmującej dimebon nadal uzyskiwali lepsze wyniki w skali ADAS-cog niż pacjenci przyjmujący placebo, a różnica między grupami pod względem skali oceniającej ogólne funkcjonowanie i wyników w skali ADL zwiększała się. U 42 pacjentów (69%) stwierdzono poprawę lub brak zmian w zakresie globalnej poprawy po 52 tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. Dimebon jest obecnie oceniany w badaniach III fazy w Stanach Zjednoczonych.

RECEPTORY SEROTONINOWE 5-HT4

Receptory serotoninowe 5-HT₄ zidentyfikowane w ciągu ostatnich 5 lat pozwoliły na wgląd w szlaki sygnałowe i fizjologiczną rolę receptorów związanych z białkami G w neuronach.⁵⁵ W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano zaangażowanie receptorów 5-HT₄ w procesy poznawcze, ochronę neuronów przez zwiększanie wydzielania rozpuszczalnych postaci APP. Istnieją także dane wskazujące na stymulację układu cholinergicznego, co stanowi potencjalnie ciekawy mechanizm działania.⁵⁶ Ostatnio przeprowadzone 2-tygodniowe badania kliniczne z udziałem ludzi wskazują, że agoniści receptora 5-HT₄ (np. PRX-03140 [tabela]) mogą poprawiać funkcje poznawcze.⁵⁷ Środek ten opracowany przez firmę Epix (Lexington, MA) jest obecnie oceniany w II fazie badań klinicznych.

Zapobieganie otępieniu

Poszukiwanie i ocena nowych metod terapeutycznych w AD stanowi niełatwe wyzwanie. Pierwszą z nasuwających się wątpliwości jest pytanie, na jakim etapie choroby interwencja farmakologiczna wywiera największy wpływ na jej przebieg. Wielu badaczy sugeruje, że w chwili rozpoznania u pacjenta objawowego otępienia jest już za późno na to, żeby za pomocą dostępnych metod udało się uzyskać istotną zmianę przebiegu choroby. Tak więc zastosowanie odpowiedniej pod względem patofizjologicznym metody leczenia powinno być uzależnione od wykonania dokładnych badań diagnostycznych, które są w stanie pomóc w rozpoznaniu choroby przed jej ujawnieniem i wystarczająco wcześnie, aby udało się istotnie wpłynąć na jej przebieg. Jeżeli przyjmiemy się, że wczesna interwencja daje szansę na uzyskanie najlepszych wyników leczenia, to równocześnie tłumaczy to zwiększenie zainteresowania badaniami o charakterze prewencyjnym. Prewencja pierwotna jest to takie działanie, w którym interwencja wyprzedza pojawienie się zaburzeń funkcji poznawczych. Prewencja wtórna w odniesieniu do bieżącej analizy odnosi się do pacjentów w okresie „przedotępiennym”, takim jak np. MCI, w którym mają obiektywne cechy zaburzeń funkcji poznawczych, ale nie spełniają jeszcze kryteriów otępienia. Jak dotąd badania, w których stosowano zarówno prewencję pierwotną, jak i wtórnią, przyniosły ujemne wyniki. Przykładem mogą być ujemne wyniki badań, w których stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne w prewencji pierwotnej i wtórnej,⁵⁸⁻⁶⁰ a jedno z ostatnio przeprowadzonych badań sugerowało nawet możliwy niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze.⁶¹

Badania z estrogenami w zapobieganiu otępieniu i zaburzeniom funkcji poznawczych przyniosły ujemne wyniki, a ich stosowanie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz pojawienia się otępienia. Na przykład u kobiet po 65 roku życia stosowanie estrogenów lub estrogenów i progesteronu zwiększa ryzyko MCI lub otępienia.^{62,63} W jakim stopniu obecność progesteronu w hormonalnej terapii zastępczej wpływa na funkcje poznawcze, pozostaje niejasne. Progesteron w OUN pełni wiele funkcji biologicznych. Wykazano, że wpływa na procesy zapalne, czynność mitochondriów, neurogenezę i regenerację, mielinizację oraz powrót funkcji po uszkodzeniach pourazowych. Brakuje jednak dowodów z badań z udziałem ludzi i badań klinicznych wskazujących na jego wpływ na funkcje poznawcze. W badaniach nad hormonalną terapią zastępczą stwierdzono tendencję do niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze zarówno tych środków, które zawierały progesteron,^{47,64} jak i tych, w których ilość progesteronu była minimalna.^{62,65} Jednak w żadnym z wymienionych badań nie wykazano korzystnego wpływu na funkcje poznawcze progesteronu, niezależnie od badanej populacji. Chociaż niektórzy twierdzą, że efekty stosowania estrogenów zależą od podawania ich w krótkim czasie, w ostatnim randomizowanym badaniu z CEE z udziałem 180 kobiet w wieku od 45

do 55 roku życia (<rok po menopauzie) stwierdzono tendencję do narastania zaburzeń funkcji poznawczych w leczonej grupie.⁶⁶ Wyniki te pokazują, że nie należy oczekiwać korzystnego wpływu na funkcje poznawcze egzogennie stosowanych estrogenów.

MIŁORZĄB JAPOŃSKI

Długoletnie doświadczenia związane z jego korzystnym wpływem na zdrowie, w tym na pamięć, spowodowały, że został oceniony pod kątem potencjalnego znaczenia w zapobieganiu otępieniom niezależnie od ich przyczyny.⁶⁷ W badaniu wzięło udział ponad 3000 osób otrzymujących placebo lub preparat zawierający miłorząb. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6 lat. Około 16% osób spełniało kryteria MCI na początku badania. Podczas trwania badania w 6-miesięcznych odstępach oceniano częstość występowania otępienia wśród uczestników badania. Ogólny odsetek osób z otępieniem, zwłaszcza AD, i odsetek konwersji MCI w otępienie nie różnił się istotnie w obu grupach. Autorzy nie podali danych dotyczących wyników skal oceniających funkcje poznawcze w badanych grupach oraz czy grupy te różniły się od siebie, na przykład pod względem analizowanych poszczególnych składowych funkcji poznawczych.

KWAS DOKOZAHEKSAENOWY

Kwas dokozaheksaenowy (DHA) należy do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 wykrywanych w rybach i niektórych glonach morskich. Badania sugerują, że u pacjentów z AD stężenie DHA jest zmniejszone. DHA jest elementem błon synaptycznych i w badaniach na zwierzętach wykazano, że pełni wiele zadań w mózgu, w tym wpływa na tempo transdukcji sygnałów, działa neuroprotekcynie i reguluje ekspresję genów. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Szwecji stwierdzono, że u pacjentów z AD o bardzo łagodnym nasileniu kwasy tłuszczowe omega 3 zwalniają tempo narastania zaburzeń funkcji poznawczych ocenianych za pomocą MMSE przez rok, ale nie stwierdzono podobnego wpływu u pacjentów z umiarkowaną postacią choroby.⁶⁸ Aktualnie prowadzone 18-miesięczne badanie fazy III bada wpływ DHA na progresję AD (clinicaltrials.gov identyfikator: NCT00440050). Ponadto w niedawno zakończonym badaniu ocenie poddano niektóre funkcje poznawcze i DHA u zdrowych osób w starszym wieku (clinicaltrials.gov identyfikator: NCT00278135), ale wyniki nie są jeszcze dostępne. W kolejnym badaniu oceniano skuteczność dużej i małej dawki DHA i kwasu eikozapentaenowego (EPA) u starszych osób bez zaburzeń funkcji poznawczych. Nie wykazano korzystnego wpływu stosowanego przez 26 tygodni leczenia na funkcje poznawcze.⁶⁹

Postępowanie niefarmakologiczne

Liczne metody postępowania niefarmakologicznego były oceniane w aspekcie poprawy funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku. W ostatnim czasie przeprowadzono

kilka randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze. W jednym z randomizowanych badań oceniano wpływ 6-miesięcznego zwiększenia aktywności fizycznej na funkcje poznawcze u 170 osób w wieku co najmniej 50 lat z subiektywnymi skargami na zaburzenia pamięci. Uczestnicy musieli być w stanie wykonywać 50-minutową umiarkowaną aktywność fizyczną (zazwyczaj spacerować lub wykonywać inne ćwiczenia aerobowe) trzy razy w tygodniu. Wyniki uwzględniały kilka składowych funkcji poznawczych. W niektórych z nich podczas 18-miesięcznego okresu obserwacji wykazano bardzo niewielką poprawę.⁷⁰ W innym długoterminowym badaniu analizowano wyniki przewlekłego treningu funkcji poznawczych u 2832 starszych osób w 5-letniej obserwacji. Uczestnicy przechodzili szkolenie w zakresie funkcji pamięciowych, rozumowania i szybkości przetwarzania informacji z sesjami przypominającymi w 11 i 35 miesiącu. Punktami końcowymi były wyniki w skali ADL, jak również dane oparte na analizie sprawności funkcji poznawczych. W analizie sprawności funkcji poznawczych uwzględniono zdolność do rozumienia informacji związanych z wykonywaniem codziennych zadań (np. rozumienie informacji na etykietach leków, umiejętność znajdowania numerów telefonu, zdolność szybkiego reagowania na znaki drogowe). Mimo że badanie to nie było projektowane w celu wykrycia zmian w częstości występowania otępienia ani nie było ukierunkowane na osoby z większym ryzykiem otępienia, grupa, która przeszła trening funkcji poznawczych, wykazywała mniej trudności z czynnościami życia codziennego w okresie 5 lat obserwacji. Innymi słowy – treningi były skuteczne w aspekcie poprawy poszczególnych składowych funkcji poznawczych w okresie 5-letniej obserwacji.⁷¹ W innym badaniu oceniano wpływ odmiennego programu treningowego na funkcje poznawcze u 487 starszych osób bez klinicznie istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy uczestniczącej w skomputeryzowanym programie trenującym funkcje poznawcze, zajęcia trwały codziennie przez 8 tygodni; interwencja poprawiła wyniki w zakresie baterii testów oceniających funkcje poznawcze, jednak nie przeprowadzono oceny funkcjonalnej.⁷² Oba badania dotyczące treningu funkcji poznawczych sugerują, że trening tych funkcji u osób w podeszłym wieku jest możliwy oraz skuteczny, mimo że w badaniach tych zabrakło analizy wyników czynnościowych i oceny ryzyka demencji.

Podsumowanie

Chociaż łatwo jest koncentrować się na tym, co jest jeszcze do zrobienia w zakresie leczenia i zapobiegania AD, warto wziąć pod uwagę to, co zostało już osiągnięte. W ciągu ostatnich dwóch dekad wprowadzono różne metody terapii AD, które okazały się skuteczne zarówno w łagodnej, jak i zaawansowanej postaci choroby. Mimo że skuteczność tych metod jest niewielka, to jednak ich skutki działania są przewidywalne, utrzymują się stosunkowo długo, jak również przy-

czyniają się do pogłębienia wiedzy, w jaki sposób powinny być prowadzone badania kliniczne w AD. Ponadto lepiej rozumiemy biologię molekularną i cechy patologiczne AD, co pozwala syntetyzować nowe leki, których punktem uchwytu są różne etapy kumulacji amyloidu oraz różne fazy powstawania formy włókienkowej białka tau. Poznajemy także sposoby przeprowadzania badań tych leków, metody oceny ich bezpieczeństwa oraz skuteczności z uwzględnieniem osób w okresie bezobjawowym, a obarczonych wysokim ryzykiem pojawienia się choroby. Rozwój biomarkerów, które mogą być surogatami choroby i leczenia, zwiększy możliwość wcześniejszej interwencji. Jak często bywa, rozwojem leków najczęściej rządzi przypadek. Zidentyfikowanie skuteczności klinicznej dimebonu otworzyło nowe drzwi do potencjalnych nowych mechanizmów i punktów uchwytu. Badania w AD i innych chorobach mogą dać wgląd w sposoby poprawy funkcji poznawczych w ogóle, jak również swoiście w AD.

Obecnie środki farmakologiczne, które są badane, dają nadzieję na wpływanie na takie punkty uchwytu, jak np. kumulacja amyloidu. Jednak jak dotąd nie udało się stworzyć skutecznego leku, ponieważ lepszego zdefiniowania wymaga nie tylko potencjalny punkt uchwytu, ale także moment, w którym takie leczenie powinno być stosowane. Wydaje się także rozsądne, aby badać skuteczność interwencji niefarmakologicznych. Metody te wiążą się prawdopodobnie z niższym ryzykiem działań niepożądanych, ale równocześnie tylko bardzo rygorystyczne badania mogą określić, czy metody te wywierają korzystny wpływ. Można sobie wyobrazić, że leczenie AD i zapobieganie zaburzeniom funkcji poznawczych i otępieniu będzie obejmować zarówno interwencje niefarmakologiczne, jak i najbardziej wyrafinowane leczenie farmakologiczne.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesów odnoszącego się do tego artykułu.

©Copyright 2009, 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

PIŚMIENNICTWO

- interesujące
 - szczególnie interesujące
1. Barten DM, Albright CF: Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2008, 37: 171–186.
 2. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et al.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003, 9: 448–452.
 3. Gilman S, Koller M, Black RS, et al.: Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005, 64: 1553–1562.

4. Elan: Elan and Wyeth to Initiate Phase 3 Clinical Trial of Bapineuzumab (AAB-001) in Alzheimer's Disease. Available at <http://www.elan.com/news/2007/20070521.asp>. Accessed June 23, 2009.
5. Wyeth: Elan and Wyeth Announce Encouraging Top-Line Results from Phase 2 Clinical Trial of Bapineuzumab for Alzheimer's Disease. Available at http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2008/1213683456273.html. Accessed June 23, 2009.
6. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, et al.: 18-month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2008 Feb 20 (Epub ahead of print).
7. Wyeth: Elan and Wyeth Plan to Amend Bapineuzumab Phase 3 Protocols. Available at http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2009/1238676245463.html. Accessed June 23, 2009.
8. Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, et al.: Cerebral hemorrhage after passive anti-Abeta immunotherapy. *Science* 2002, 298: 1379.
9. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al.: Effects of a gammasecretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006, 66: 602–604.
10. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, et al.: Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol* 2008, 7: 483–493.
11. Myriad Genetics Reports Results of U.S. Phase 3 Trial of Flurizan™ in Alzheimer's Disease: Flurizan Fails to Achieve Significance on Either Co-Primary Endpoint; Company Has Decided to Discontinue its Development of Flurizan. Available at <http://www.myriad.com/news/release/1170283>. Accessed June 23, 2009.
12. Wilcock GK, Balch AH, Amato DA, et al.: Safety and efficacy of tarenflurbil in subjects with mild Alzheimer's disease: results from an 18-month international multi-center phase 3 trial. Presented at the International Conference on Alzheimer's Disease. Chicago; July 26–31, 2008.
13. Arbel M, Solomon B: A novel immunotherapy for Alzheimer's disease: antibodies against the beta-secretase cleavage site of APP. *Curr Alzheimer Res* 2007, 4: 437–445.
14. Terry RD: Tangles precede plaques but don't cause them. *Neurobiol Aging* 2004, 25: 741–742; discussion 743–746.
15. Haroutunian V, Davies P, Vianna C, et al.: Tau protein abnormalities associated with the progression of Alzheimer disease type dementia. *Neurobiol Aging* 2007, 28: 1–7.
16. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2004, 24: 254–260.
17. Sun X, Sato S, Murayama O, et al.: Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett* 2002, 321: 61–64.
18. Michaelis ML, Ansar S, Chen Y, et al.: {beta}-Amyloid-induced neurodegeneration and protection by structurally diverse microtubule-stabilizing agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 312: 659–668.
19. Butler D, Bendiske J, Michaelis ML, et al.: Microtubule-stabilizing agent prevents protein accumulation-induced loss of synaptic markers. *Eur J Pharmacol* 2007, 562: 20–27.
20. Wischik CM, Edwards PC, Lai RY, et al.: Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996, 93: 11213–11218.
21. Atamna H, Nguyen A, Schultz C, et al.: Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways. *FASEB J* 2008, 22: 703–712.
22. Alzheimer Research Forum: Chicago: Out of the Blue—A Tau-Based Treatment for AD? Available at <http://www.alzforum.org/new/detail.asp?id=1892>. Accessed June 23, 2009.
23. Aisen PS: The inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: dead or alive? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008, 22: 4–5.
24. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, et al.: A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000, 54: 588–593.
25. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ: Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001, 358: 455–460.
26. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al.: Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289: 2819–2826.
27. Reines SA, Block GA, Morris JC, et al.: Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004, 62: 66–71.
28. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al.: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992, 268: 877–881.
29. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al.: Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1077–1080.

30. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al.: Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999, 131: 352–355.
 31. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002, 346: 476–483.
 32. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al.: High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 300: 1774–1783.
- W tym prospektywnym, 18-miesięcznym badaniu zmniejszono stężenie homocysteiny u 400 osób z AD. Mimo udanego obniżenia stężenia homocysteiny nie zaobserwowano zwolnienia szybkości narastania zaburzeń funkcji poznawczych.
33. Viswanathan A, Raj S, Greenberg SM, et al.: Plasma Abeta, homocysteine, and cognition: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial. *Neurology* 2009, 72: 268–272.
 34. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al.: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 5856–5861.
 35. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M: Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, 23: 194–201.
 36. Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, et al.: Treatment with simvastatin in patients with Alzheimer's disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, 16: 25–30.
 37. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, et al.: Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008, 13: 187–197.
 38. Sparks DL, Petanceska S, Sabbagh M, et al.: Cholesterol, copper and Abeta in controls, MCI, AD and the AD cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT). *Curr Alzheimer Res* 2005, 2: 527–539.
 39. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al.: Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005, 62: 753–757.
 40. Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, et al.: Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006, 185: 3–7.
 41. Sano M: Multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled trial of simvastatin to slow the progression of Alzheimer's disease. Presented at the International Conference on Alzheimer's Disease. Chicago; July 26–31, 2008.
 42. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 7–22.
 43. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 1623–1630.
 44. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al.: Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000, 54: 295–301.
 45. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al.: Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000, 283: 1007–1015.
 46. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al.: Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000, 54: 2061–2066.
 47. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289: 2651–2662.
 48. Sasaki N, Toki S, Chowei H, et al.: Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001, 888: 256–262.
 49. Chen X, Walker DG, Schmidt AM, et al.: RAGE: a potential target for Abeta-mediated cellular perturbation in Alzheimer's disease. *Curr Mol Med* 2007, 7: 735–742.
 50. Lermontova NN, Lukoyanov NV, Serkova TP, et al.: Dimebon improves learning in animals with experimental Alzheimer's disease. *Bull Exp Biol Med* 2000, 129: 544–546.
 51. Grigorev VV, Dranyi OA, Bachurin SO: Comparative study of action mechanisms of dimebon and memantine on AMPA- and NMDA-subtypes glutamate receptors in rat cerebral neurons. *Bull Exp Biol Med* 2003, 136: 474–477.
 52. Lermontova NN, Redkozubov AE, Shevtsova EF, et al.: Dimebon and tacrine inhibit neurotoxic action of beta-amyloid in culture and block L-type Ca (2+) channels. *Bull Exp Biol Med* 2001, 132: 1079–1083.
 53. Bachurin SO, Shevtsova EF, Kireeva EG, et al.: Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 993: 334–344; discussion 345–339.
 54. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al.: Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Lancet* 2008, 372: 207–215.
- W tym badaniu klinicznym z udziałem nowego leku pochodzącego z Rosji wykazano istotny statystycznie wpływ terapeutyczny. W zaslepionej, przedłużonej do roku części badania stwierdzono, że grupa otrzymująca dimebon uzyskiwała lepsze wyniki w skali ADAS-cog, a różnica między grupami otrzymującymi dimebon i placebo w skali ogólnego funkcjonowania i ADL zwiększała się. W porównaniu z oceną początkową, u 69% pacjentów zaobserwowano poprawę lub brak zmian w 52 tygodniu obserwacji.
55. Russo O, Cachard-Chastel M, Riviere C, et al.: Design, synthesis, and biological evaluation of new 5-HT₄ receptor agonists: application as amyloid cascade modulators and potential therapeutic utility in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2009, 52: 2214–2225.
 56. Spencer JP, Brown JT, Richardson JC, et al.: Modulation of hippocampal excitability by 5-HT₄ receptor agonists persists in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2004, 129: 49–54.
 57. Alzheimer Research Forum: Drugs In Clinical Trials (PRX-03140). Available at <http://www.alzforum.org/dis/tre/drc/detail.asp?id=113>. Accessed June 23, 2009.
 58. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al.: A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30: 1204–1215.
 59. Group AR, Lyketsos CG, Breitner JC, et al.: Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology* 2007, 68: 1800–1808.
 60. Meinert CL, McCaffrey LD, Breitner JC: Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial: design, methods, and baseline results. *Alzheimers Dement* 2009, 5: 93–104.
 61. Breitner JC, Haneuse SJ, Walker R, et al.: Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. *Neurology* 2009, 72: 1899–1905.
 62. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004, 291: 2947–2958.
 63. Craig MC, Maki PM, Murphy DG: The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol* 2005, 4: 190–194.
 64. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al.: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289: 2663–2672.
 65. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al.: Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004, 291: 2959–2968.
 66. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al.: Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007, 69: 1322–1330.
 67. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al.: Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 300: 2253–2262.
- W badaniu tym brało udział ponad 3000 osób, mediana czasu obserwacji wynosiła 6 lat, ocenie poddano zastosowanie Ginkgo biloba w zapobieganiu otępienia. Ogólny odsetek otępień i w szczególności odsetek AD, oraz konwersji MCI w demencję nie były statystycznie istotny w obu badanych grupach.
68. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al.: Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006, 63: 1402–1408.
 69. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, et al.: Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008, 71: 430–438.
 70. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al.: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008, 300: 1027–1037.
- To randomizowane badanie oceniło wpływ 6-miesięcznej aktywności fizycznej u osób skarżących się na subiektywne zaburzenia pamięci. Postępowanie wykazało niewielką poprawę w 18-miesięcznym okresie obserwacji.
71. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al.: Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006, 296: 2805–2814.
 72. Smith GE, Housen P, Yaffe K, et al.: A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc* 2009, 57: 594–603.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska
Zakład Badawczo-Leczniczy
Chorób Zwyrodnieniowych CUN, IMDiK PAN
Warszawa

Niestety, wszystkie aktualne strategie leczenia choroby Alzheimera i zapobiegania jej są nieskuteczne. Niezależnie od wysiłków wielu grup badawczych na świecie, niezależnie od szybko pogłębiającej się wiedzy na temat patogenezы choroby Alzheimera i amyloidoz w ogóle żaden lek, nawet jakby się mogło wydawać idealny w punktu widzenia tej wiedzy nigdy nie okazał się skuteczny w próbach klinicznych. W sumie ciągle dysponujemy tylko inhibitorami acetylocholinesterazy i memantyną. Mimo że aktualnie dostępne leki zaaprobowane przez FDA zmniejszają nasilenie objawów, to jednak nie powstrzymują progresji choroby ani nie przyczyniają się do jej wyleczenia. Żaden z tych leków nie jest lekiem przyczynowym, oba, jak się wydaje, w niewielkim stopniu i przez czas nie dłuższy niż 18 miesięcy modyfikują w ograniczonym stopniu przebieg choroby Alzheimera. Wraz z szybko rosnącą populacją chorych rośnie oczekiwanie chorych i ich opiekunów na skuteczny lek, nadal jednak jest daremne. Komentowany artykuł jest bardzo dobrym przeglądem dotychczasowych niepowodzeń na tym polu. W artykule przedyskutowano ostatnie dane dotyczące strategii leczenia AD wpływających na zmiany patologiczne związane z amyloidem i białkiem tau. Przeana-

lizowane zostały także inne nowoczesne metody leczenia, w tym zastosowanie inhibitorów receptora dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE), indukcja poprawy funkcji mitochondriów przez dimebon, stosowanie leków przeciwzapalnych i zmniejszających stężenie cholesterolu. Wszystko wskazuje na to, że nie dysponujemy żadnymi metodami farmakologicznej prewencji, a modyfikacji podlegać może jedynie tzw. komponent naczyniopochodny, niewątpliwie biorący istotny udział w patogenezie choroby Alzheimera poprzez systematyczne leczenie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Oba działania należy rozpocząć na wiele lat przed klinicznym początkiem choroby. Inną metodą prewencji pozostaje poszerzenie rezerwy poznawczej poprzez systematyczne kształcenie, ale także przez ruch, tzn. długie, szybkie marsze. Najtrudniejsze w terapii choroby Alzheimera jest to, że skuteczne leczenie należałoby włączyć wiele lat przed pojawieniem się zaburzeń poznawczych, a to jest bardzo trudnym wyzwaniem. Nadal bowiem nie potrafimy rozpoznawać procesu alzheimerowskiej degeneracji mózgu u osób bez klinicznych cech choroby. Stawia to zupełnie nowe wyzwania przed lekarzem, a przede wszystkim wymaga niekonwencjonalnego podejścia organizacyjnego do tego problemu. Niezbędnie będzie opracowanie biomarkerów, które będą służyły diagnozowaniu chorych w okresie niemym klinicznie w ramach badań przesiewowych. Ten proces będzie na pewno bardzo kosztowny, ale dopóki nie będziemy dysponować lekiem, którego można użyć w celu zatrzymania choroby, żadne najbogatsze nawet państwo nie zechce podjąć takich wysiłków z powodów zarówno etycznych, jak i finansowych.