

Choroba Alzheimerera: korzyści wynikające z wczesnego leczenia farmakologicznego

Alzheimer's disease: the benefits of early treatment

Serge G. Gauthier

McGill Centre for Studies in Aging, Montréal, Québec, Kanada

Przedrukowano za zgodą z: *European Journal of Neurology* 2005; 12 (supl. 3): 11-16

STRESZCZENIE

Celem artykułu jest podsumowanie badań dotyczących klinicznych korzyści z wczesnego leczenia choroby Alzheimerera. Zawiera dyskusję na temat danych dotyczących donepezylu. W prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że lek ten jest skuteczny w stabilizowaniu lub zwalnianiu postępującego pogarszania się funkcji poznawczych, codziennego funkcjonowania oraz zachowania pacjentów. W kilku badaniach ujawniono statystycznie oraz klinicznie istotne korzyści rozpoczynania leczenia we wczesnej fazie choroby. Korzyści ze stosowania donepezylu obejmują stabilizację w zakresie zachowania i utrzymanie niezależności pacjenta oraz spowolnienie pogarszania się funkcji poznawczych. Wyniki badań epidemiologicznych oraz dowody pochodzące z badań histopatologicznych uzasadniają leczenie osób z upośledzeniem funkcji poznawczych, u których nie występuje otępienie. Badania kliniczne u takich pacjentów wskazują, że leczenie łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) może opóźnić rozwój otępienia typu Alzheimerera. Ogromna liczba dowodów przemawia na korzyść rozpoczynania leczenia we wczesnej fazie otępienia i potwierdza konieczność

oceny zachowania i codziennych aktywności w celu właściwej oceny skuteczności terapii. Wyniki wczesnych badań nad zastosowaniem donepezylu w MCI są obiecujące i sugerują kierunek dalszych badań.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (supl. B): 1-8

Słowa kluczowe: choroba Alzheimerera, funkcje poznawcze, donepezyl, wczesne leczenie, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych

Wstęp

Dostępnych jest wiele dowodów uzasadniających wczesne leczenie choroby Alzheimerera (AD, *Alzheimer's disease*). Wiele z nich pochodzi z badań klinicznych nad donepezilem, inhibitorem cholinesterazy (ChEI, *cholinesterase inhibitor*) — podstawowym lekiem w AD od momentu jego wprowadzenia w 1996 roku. Na potrzeby tego artykułu autorzy dokonali rozróżnienia między leczeniem podjętym na czas, czyli rozpoczętym natychmiast po postawieniu diagnozy, oraz wczesnym leczeniem, czyli rozpoczętym we wczesnym stadium choroby. Leczenie podjęte na czas, choć bardzo ważne, może być niewystarczające, ponieważ rozpoznanie jest często opóźnione z powodu progresywnego charakteru objawów. Zaprzeczenie, strach, brak świadomości wśród opiekunów utrudniają wykrywanie choroby i moment dokonania rozpoznania (Bond i wsp., 2005). W przeprowadzonym niedawno ogólnoeuropejskim badaniu *Facing Dementia Survey* wykazano, że według 70% lekarzy pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej

Adres do korespondencji: Serge Gauthier
Alzheimer Disease and Related Disorders Unit
McGill Centre for Studies in Aging, Douglas Hospital
Verdun PQ, QC H4H 1RS, Canada
tel.: +1 514 766 2010, faks: +1 514 888 4050
e-mail: serge.gauthier@mcgill.ca
Copyright © 2005 by Blackwell Publishing Ltd.
Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, supl. B, 1-8
Tłumaczenie: lek. Karol Grabowski
Wydanie polskie: Via Medica

mają trudności z wykrywaniem wczesnej AD. W rezultacie, według opiekunów, od momentu pojawienia się rozpoznawalnych objawów do postawienia formalnej diagnozy AD mijają 2 lata (Bond i wsp., 2005). Wyzwaniem dla osób zajmujących się pacjentami w podeszłym wieku jest poszukiwanie wczesnych objawów ostrzegawczych, badanie przesiewowe pacjentów, identyfikacja osób z możliwym lub prawdopodobnym otępieniem oraz jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia.

Amnestyczny podtyp łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) jest coraz częściej traktowany jako czynnik zwiastujący AD w dużej grupie pacjentów (Ganguli i wsp., 2004). Określenie „amnestyczne MCI” odnosi się do osób narzekających na kłopoty z pamięcią, z udowodnionymi w testach neuropsychologicznych ubytkami pamięci, u których upośledzenie funkcjonowania i radzenia sobie w zakresie codziennej aktywności jest minimalne lub nie występuje. Innymi słowy wydaje się, że MCI jest stanem pośrednim między naturalnymi zmianami funkcji poznawczych, związanymi ze starzeniem się, a otępieniem (Ganguli i wsp., 2004). Chociaż u niektórych pacjentów z MCI prawidłowe funkcje poznawcze powracają po kilku miesiącach, są oni obciążeni 4-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju AD niż osoby bez upośledzenia funkcji poznawczych (Ganguli i wsp., 2004), a u 10–15% z nich rozwija się AD (Salloway i wsp., 2004). Ponadto w opublikowanych niedawno badaniach wykazano, że deficyty cholinergiczne w AD pojawiają się wcześniej, kiedy u pacjentów obecne są jedynie objawy MCI lub wczesnego stadium AD (Herholz i wsp., 2004; Mesulam i wsp., 2004). Na podstawie uzasadnienia w postaci danych pochodzących z badań klinicznych i nauk podstawowych celem niniejszego artykułu jest podkreślenie istotnych danych ilustrujących korzyści z powyższej strategii.

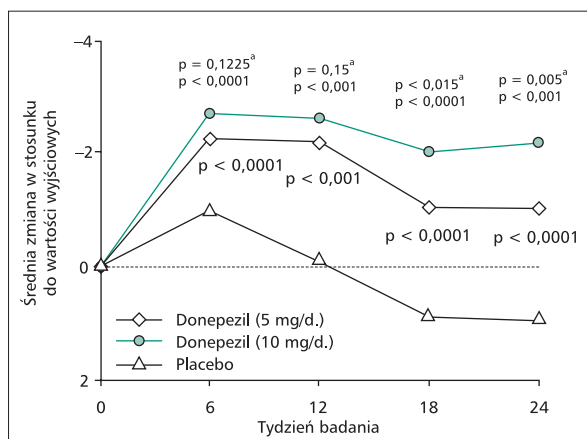
Ze względu na postępujący charakter AD do realnych oczekiwań dotyczących leczenia należy zaliczyć krótkoterminową poprawę, stabilizację lub wolniejsze od oczekiwanego tempo postępu choroby. Aby wyjaśnić cele i oczekiwania względem leczenia AD, warto porównać standardowe leczenie tego schorzenia z terapią w innej postępującej chorobie neurodegeneracyjnej. W stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*), w związku z brakiem leczenia przyczynowego, stabilizacja i zwolnienie tempa postępu choroby są uznanymi celami terapii. *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee* wchodzący w skład *American Academy of Neurology* uważa, że najważniejszym celem terapeutycznym w leczeniu MS jest zapo-

bieganie lub opóźnianie długoterminowej niesprawności (Goodin i wsp., 2002). Zatem nie odstawia się leków z powodu pogorszenia się stanu pacjenta. Jest ono raczej rozpoczynane wcześniej i kontynuowane tak długo, jak to możliwe, w celu maksymalizacji korzyści płynących z leczenia (Miller i wsp., 2002). Takie powinny być również cele terapii AD. Międzynarodowa Grupa Robocza, powołana do działania podczas Światowego Kongresu Choroby Alzheimerera w 2000 roku, wydała zalecenia, zgodnie z którymi definicję odpowiedzi na leczenie należy rozszerzyć o spowolnienie tempa rozwoju choroby (Winblad i wsp., 2001a). Opóźnianie lub zwalnianie upośledzenia funkcji poznawczych, funkcjonowania i zachowania są bez wątplenia uzasadnionymi celami leczenia AD.

Krótko- i długoterminowe korzyści z leczenia łagodnej i umiarkowanej choroby Alzheimerera

Efekty leczenia AD (krótkoterminowa poprawa, stabilizacja, spowolnienie postępu choroby) to wyniki przeprowadzonych badań kontrolowanych oraz otwartych przedłużonych badań klinicznych, w których oceniano donepezil. Metaanaliza danych dotyczących indywidualnych pacjentów z badań II i III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, w których oceniano donepezil, wykazały jednoznaczną poprawę w zakresie funkcji poznawczych (mierzoną za pomocą *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition Subscale* [ADAS-cog]) w okresie co najmniej 6 miesięcy (Whitehead i wsp., 2004). Warto zauważyć, że w badaniach tych stwierdzono zależną od dawki odpowiedź terapeutyczną na donepezil; dawka 10 mg na dobę była statystycznie lepsza od dawki 5 mg na dobę od 18. tygodnia leczenia. U pacjentów przyjmujących obie dawki poprawa była znacznie większa niż w grupie przyjmującej placebo (ryc. 1).

Nordic Study to trwające rok badanie kliniczne z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, połączone z 2-letnią otwartą kontynuacją, które przeprowadzono w wielu ośrodkach w Danii, Finlandii, Norwegii, Szwecji i Holandii. Dzięki wyjątkowemu projektowi tego badania wykazano stabilizację w zakresie funkcji poznawczych (Winblad i wsp., 2001b) i dowiedziono, że u pacjentów leczonych donepezilem oceniany długoterminowo postęp choroby jest wolniejszy niż u osób nieleczonych (Winblad i wsp., 2003). W badaniu tym 286 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną AD przydzielono losowo do grup przyjmujących przez rok donepezil lub placebo. Po tym okresie osoby

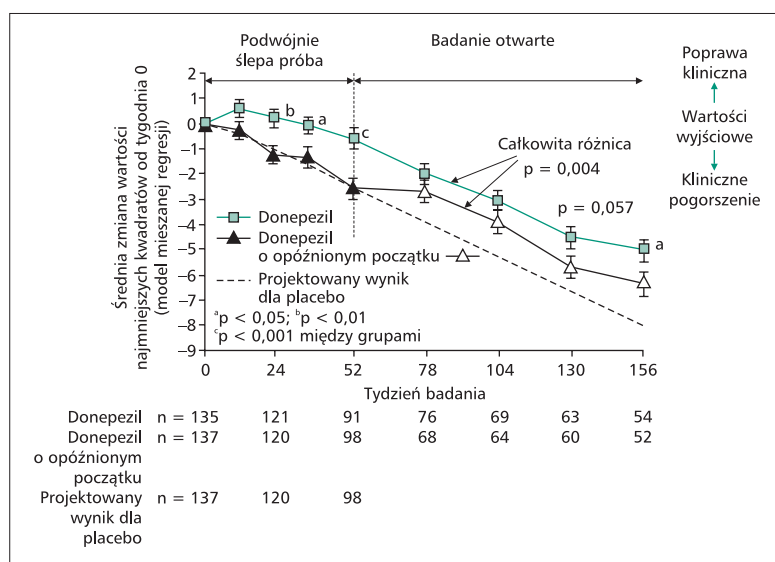


Rycina 1. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale* (ADAS-cog) u pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera, przyjmujących donepezyl w dawkach 5 i 10 mg na dobę oraz placebo (metaanaliza danych indywidualnych pacjentów dotyczących stałych efektów terapii donepezylem, pochodzących z 10 badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo [n = 2376]); ^adonepezyl w dawce 5 mg na dobę vs. 10 mg na dobę. Przedrukowano z Whitehead i wsp. (2004) za zgodą John Wiley & Sons Ltd.

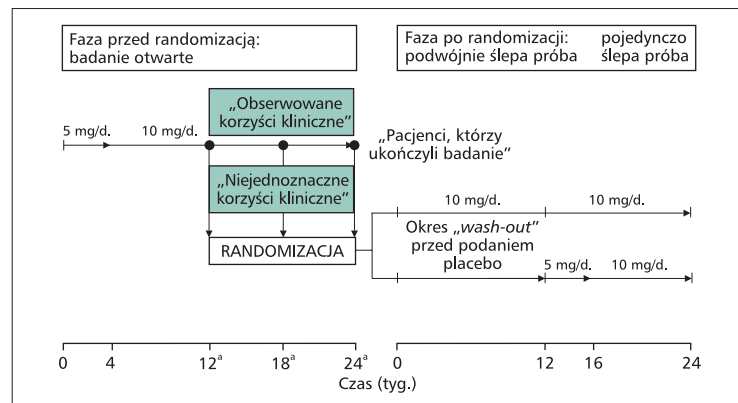
przyjmujące placebo przeniesiono do grupy aktywnie leczonej i przez 2 kolejne lata 157 z nich kontynuowało udział w badaniu, przyjmując donepezyl w warunkach otwartej próby. Postęp choroby przy braku leczenia oceniono na podstawie obserwacji grupy przyjmującej placebo, w trwającym rok

okresie podwójnie ślepej próby; dane te posłużyły do opracowania prognozy liniowej tempa progresji choroby w okresie kolejnych 2 lat badania, kiedy stosowano aktywne leczenie. Jak widać, w badaniu nie porównywano dwóch różnych grup o odmiennych wyjściowych charakterystykach. Uważa się, że szacunkowe dane dotyczące postępu choroby u osób nieleczonych, uzyskane przy użyciu zastosowanej przez autorów metody projekcji liniowej, zwykle są zaniżone (Mortimer i wsp., 1992).

Funkcje poznawcze mierzono za pomocą *Mini-Mental State Examination* (MMSE) — narzędzia znacznie łatwiejszego do stosowania niż ADAS-cog. Wyniki w MMSE uzyskane przez pacjentów przyjmujących donepezyl po zakończeniu pierwszej fazy leczenia były zbliżone do wyników uzyskanych na początku badania, natomiast w grupie przyjmującej placebo były niższe o około 2,5 punktu. Pod koniec otwartej fazy badania pacjenci przyjmujący przez cały jego okres donepezyl uzyskali gorsze wyniki w MMSE niż na początku badania, ale wyniki te były o średnio 2–3 punkty wyższe niż szacunkowe wyniki u osób, które przez 3 lata przyjmowałyby placebo (ryc. 2). Zatem leczenie donepezylem opóźniło pogorszenie funkcji poznawczych o około rok w porównaniu ze stanem, którego można by oczekiwać bez leczenia. W porównaniu z szacunkowym funkcjonowaniem bez leczenia wyniki tego badania wykazują, że terapia donepezylem opóźnia pogorszenie funkcjo-



Rycina 2. Zmiana średniej ostatnich kwadrantów (\pm odchylenie standardowe) wyników w *Mini-Mental State Examination* (MMSE) w stosunku do wartości wyjściowych pacjentów leczonych donepezylem oraz przyjmujących placebo. Wyniki dla rocznego okresu podwójnie ślepej próby leczenia donepezylem kontrolowanej użyciem placebo oraz trwającego 2 lata badania otwartej; ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 między grupami; całkowita różnica w trakcie leczenia: p = 0,004 (Winblad i wsp. 2003)



Rycina 3. Schemat badania AWARE. Po trwającym 12 tygodni badaniu otwartym dotyczącym donepezylu pacjenci, u których korzyści terapeutyczne były niejednoznaczne, zostali losowo przydzieleni do grupy kontynuującej leczenie donepezilem lub do grupy przyjmującej placebo. Pacjenci przyjmujący placebo po 12 tygodniach przeszli do grupy leczonej donepezilem; ^akorzyści kliniczne oceniono po 12, 18 i 24 tygodniach w okresie przed randomizacją (Johanssen i wsp., 2003)

nowania i funkcji poznawczych w okresie co najmniej 3 lat.

Z uwagi na fakt, że pacjenci przyjmujący placebo w podwójnie ślepej fazie badania rozpoczęli leczenie donepezilem rok później niż pacjenci z drugiej grupy, *Nordic Study* pozwala autorom ocenić również wpływ opóźnienia rozpoczęcia leczenia. W otwartej fazie badania chorzy, u których później włączono leczenie, w dalszym ciągu osiągnęli lepsze wyniki niż w przypadku stosowania placebo, ale pod koniec trwającego 3 lata badania średni całkowity wynik w MMSE wciąż wykazywał istotną różnicę na korzyść grupy, w której terapię rozpoczęto wcześniej i kontynuowano przez cały okres badania (Winblad i wsp., 2003).

Definiowanie korzyści terapeutycznych w chorobie Alzheimera: więcej niż funkcje poznawcze

W tych i innych badaniach wykazano korzyści w zakresie funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną AD (Winblad i wsp., 2001b, 2003; Whitehead i wsp., 2004), ale dla lekarzy, pacjentów i ich opiekunów ważne są również inne grupy objawów (Winblad i wsp., 2001a). Jeżeli przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych lekarze opieraliby się jedynie na wynikach MMSE, wielu chorych leczono by niewystarczająco. Pełniejszy obraz skuteczności, poza zastosowaniem testów oceniających funkcje poznawcze, można uzyskać, pytając opiekunów o zachowanie, codzienne aktywności i ogólne funkcjonowanie pacjentów. Początkowe pogorszenie funkcji poznawczych nie wyklucza korzyści w innych obszarach; nie musi również oznaczać

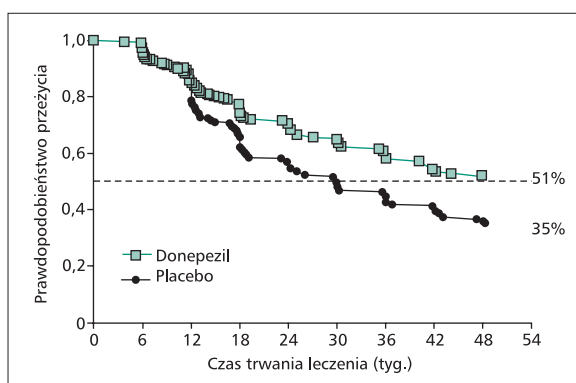
braku odpowiedzi na leczenie. Uwaga ta jest poparta wynikami przeprowadzonego niedawno badania, w którym pacjentów z łagodną i umiarkowaną AD, u których korzyści z leczenia donepezilem (10 mg/d.) były niejednoznaczne, losowo przydzielono do grupy w dalszym ciągu leczonej lub do grupy przyjmującej placebo. Tę fazę leczenia przeprowadzano metodą podwójnie ślepej próby (ryc. 3). U 202 spośród 817 pacjentów włączonych do badania po zakończeniu jego otwartej fazy, trwającej 25 tygodnie, korzyści oceniono jako niejednoznaczne. Po zakończeniu podwójnie ślepej fazy badania, trwającej 12 tygodni, odnotowano istotne różnice terapeutyczne między grupami przyjmującymi placebo i donepezyl, stosując inwentarze neuropsychiatryczne (NPI, *neuropsychiatric inventory* — 12-elementowa skala do oceny problemów w zachowaniu, pobudzenia i lęku dokonywanej przez opiekuna) oraz w MMSE, ale nie w ADAS-cog (Johanssen i wsp., 2003). Poprawa w zakresie problemów w zachowaniu może być szczególnie ważna dla opiekunów, ponieważ wykazano, że są one jednym z najważniejszych czynników decydujących o oddaniu pacjenta do zakładu opieki (Haupt i Kurz, 1993; Hope i wsp., 1998; Smith i wsp., 2001).

Behawioralne korzyści ze stosowania donepezylu w łagodnej i umiarkowanej AD są dobrze znane (Feldman i wsp., 2001; Gautier i wsp., 2002a, b). Holmes i wsp. (2004) przeprowadzili przełomowe badanie dotyczące behawioralnych efektów donepezylu w łagodnej i umiarkowanej AD. Badanie składało się z trwającej 12 tygodni fazy otwartej, podczas której pacjenci przyjmowali donepezyl, którego dawkę zwiększano od 5 do 10 mg na dobę, po czym losowo przydzielano ich do grupy przy-

mującej przez kolejne 12 tygodni donepezil w dawce 10 mg na dobę lub placebo. Pierwotny wynik badania mierzono za pomocą NPI. U osób leczonych donepezilem utrzymywała się poprawa behawioralna uzyskana podczas otwartej fazy badania, zaś u pacjentów przyjmujących placebo w drugiej fazie badania nastąpiło pogorszenie w sferze behawioralnej. Takie badanie uznano by dzisiaj za nieetyczne, jednak dane wskazują, że przerwanie leczenia na 6 tygodni może nieodwracalnie zniwelować efekty leczenia (Doody i wsp., 2001). Oprócz dostarczenia dowodów behawioralnych korzyści z leczenia donepezilem, dane pochodzące z badania przeprowadzonego przez Holmes i wsp. są ostrzegą dla lekarzy przed przedłużonym okresem przerwy w terapii.

Asystowanie pacjentom w ich codziennych aktywnościach jest kolejnym czynnikiem wymagającym dużo czasu i uwagi opiekunów. Dlatego celem leczenia powinno być zachowanie jak największej samodzielności chorych. W trwającym rok badaniu, mającym na celu ocenę funkcjonowania osób z AD (Mohs i wsp., 2001), analizowano czas do wystąpienia punktu końcowego metodą Kaplana-Meiera, by ocenić pogarszanie się sprawności chorych przyjmujących donepezil w dawce 10 mg na dobę lub placebo. Do badania włączano chorych na AD o umiarkowanym nasileniu (tj. 12–20 pkt. w MMSE). Badanie kończono, gdy pacjent spełniał jedno z trzech kryteriów wyraźnego klinicznie pogorszenia funkcjonowania, tj. nastąpiło: klinicznie istotne pogorszenie w zakresie dwóch instrumentalnych aktywności życia codziennego, klinicznie istotne pogorszenie w zakresie jednej podstawowej codziennej aktywności lub ogólne pogorszenie nasilenia otępienia oceniane w *Clinical Dementia Rating Scale*. U większości pacjentów doszło do pogorszenia funkcjonowania podczas trwającego 54 tygodnie badania, ale donepezil w porównaniu z placebo o około 5 miesięcy wydłużał średni czas do upośledzenia funkcjonowania ($p = 0,002$; ryc. 4). U chorych leczonych donepezilem prawdopodobieństwo pogorszenia funkcjonowania w ciągu roku było o 38% mniejsze.

Leczenie AD, szczególnie jeżeli zostanie wczesnie rozpoczęte, może znacząco wpłynąć na życie pacjenta. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (Lopez i wsp., 2002) wykazano, że leczenie inhibitorami cholinesterazy (ChEI, *cholinesterase inhibitors*) może istotnie wpłynąć na umieszczenie pacjenta w domu opieki. W badaniu tym obserwowano objęto grupę 135 osób z prawdopodobnym



Rycina 4. Szacunkowe przeżycie (wg Kaplana-Meiera) w czasie do klinicznie istotnego pogorszenia funkcjonowania według oceny badacza (populacja *intent-to-treat*, $n = 431$). Krzywe przeżycia w grupach osób leczonych donepezilem i przyjmujących placebo różniły się istotnie ($p = 0,002$). Przedrukowano z Mohs i wsp., 2001 za zgodą Lippincott, Williams & Wilkins

rozpoznanem AD przyjmujących ChEI (głównie donepezil) przez 9 miesięcy oraz równie liczną grupę kontrolną. Okres obserwacji wynosił 8 lat. Pacjenci z grupy kontrolnej nigdy nie przyjmowali ChEI i byli starannie dobrani do osób z grupy przyjmującej ChEI pod względem wieku, wykształcenia, czasu trwania objawów i wyjściowego stanu funkcji poznawczych. U osób aktywnie leczonych prawdopodobieństwo umieszczenia w domu opieki było znacznie mniejsze. Po zakończeniu badania prawie wszystkie osoby z grupy kontrolnej znajdowały się w domu opieki, natomiast z grupy pacjentów leczonych ChEI w instytucjach opieki znajdowała się niecała 1/4. Ważnym zastrzeżeniem dotyczącym tych wyników jest fakt, że na decyzję o umieszczeniu pacjenta w domu opieki wpływa różny poziom wsparcia opiekunów, który jest trudny lub nawet niemożliwy do skontrolowania. Jednak odpowiedni dobór pacjentów i osób z grupy kontrolnej zapewnił dobrą kontrolę pod względem wyjściowego natężenia choroby.

Wyniki obserwacyjnego badania typu *follow-up*, dotyczącego pacjentów z AD, którzy wcześniej brali udział w 3 badaniach klinicznych kontrolowanych użyciem placebo i 2 przedłużonych badaniach otwartych (Geldmacher i wsp., 2003), również sugerują, że leczenie donepezilem opóźnia moment oddania pacjenta do zakładu opieki. Tym niemniej, wyniki badania opublikowane przez naukowców z AD2000 *Collaborative Group* (Courtney i wsp., 2004) zwróciły niedawno znaczną uwagę i wywołały szerokie kontrowersje, poddając w wątpliwość długoterminowe korzyści z leczenia za pomocą ChEI. Chociaż wpływ donepezilu na funkcje poznawcze (zmiana w MMSE w stosunku do warto-

ści wyjściowych) w ciągu 2 lat był bardzo znaczący ($p < 0,0001$) i widoczna była poprawa w zakresie podstawowych aktywności życia codziennego, nie odnotowano żadnych różnic w zakresie: pierwotnych punktów końcowych obejmujących ewentualny pobyt w zakładzie opieki i postęp niesprawności lub wtórnych punktów końcowych zawartych w *Neuropsychiatric Inventory*, obejmujących psychopatologię opiekunów, formalne koszty opieki, nieopłacony czas pracy opiekunów, działania niepożądane lub śmierć. Mimo dużego zainteresowania, zarówno w prasie medycznej, jak i niefachowej, badanie AD2000 miało kilka słabych punktów. Po pierwsze, liczba pacjentów wystarczająca do wyciągnięcia istotnych wniosków utrzymywała się w badaniu jedynie przez pierwsze 2 lata. Wyniki negatywne (brak istotnych różnic w zakresie pierwotnych punktów końcowych) byłyby bardziej przekonujące, gdyby liczebność badanej grupy była bliższa docelowej liczbie 3000, a nie wynosiła 194 (tytu pacjentów utrzymało się w badaniu po 2 latach). Po drugie, wymaganie dotyczące braku pewności lekarzy co do korzyści leczenia mogły spowodować tendencyjność w doborze pacjentów do badanej grupy w kierunku wyników negatywnych. Po trzecie, obecnie wiadomo, że przerwanie leczenia donepezilem może nieodwracalnie zaprzepaścić korzyści uzyskane w trakcie dotychczasowej terapii (Doody i wsp., 2001; Holmes i wsp., 2004). Zatem 6-tygodniowy okres karencji lekowej oraz kolejne 4-tygodniowe okresy przerwy w terapii prawdopodobnie niekorzystnie wpływały na pacjentów leczonych donepezilem. Wreszcie, choć zgon i oddanie pacjenta do domu opieki przyczyniły się do zmniejszenia liczebności grupy, znaczną liczbę osób wycofano z badania i przeniesiono do otwartej grupy przyjmującej donepezil.

Potencjał leczenia w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych

We wspomnianych wcześniej badaniach wykazano korzyści z wczesnego leczenia w populacji pacjentów z łagodną i umiarkowaną AD. Korzyści te mogą być nawet bardziej wyrażone, jeżeli uda się zidentyfikować i wdrożyć leczenie u pacjentów przed rozwinięciem się właściwego otępienia. Amnestyczna postać MCI może być objawem wczesnego deficytu cholinergicznego prowadzącego do AD. W opublikowanych niedawno wynikach badania przeprowadzonego *post mortem*, w którym porównywano mózgi 4 osób w podeszłym wieku z MCI i jednej osoby z wczesnym stadium AD

z 7 mózgami osób dobranych pod względem wieku, z prawidłowymi funkcjami poznawczymi, u pacjentów z zaburzonymi funkcjami poznawczymi stwierdzono znacznie więcej splotów neurofibrilarnych i przeciwciał *tau* w jądrze podstawnym niż w grupie kontrolnej (Mesulam i wsp., 2004). Stopień uszkodzenia cholinergicznego wykazywał istotną korelację z gorszym całkowitym wynikiem w opracowanym przez *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) teście *Word List Delayed Recall Trial*. Są to jedne z pierwszych wyników dowodzących, że uszkodzenie ośrodkowych szlaków cholinergicznym występuje we wczesnym stadium MCI-AD. Jeżeli uszkodzenie cholinergiczne rozwija się wcześniej, to wczesna interwencja cholinergiczna jest potencjalnie korzystna, a leczenie MCI za pomocą inhibitorów cholinesterazy może być jak najbardziej uzasadnione.

Czy leczenie donepezilem przynosi korzyści kliniczne? Jak dotąd, ukończono 2 badania kliniczne, w których uzyskano odpowiedź na to pytanie. Pierwsze z nich to trwające 24 tygodnie badanie z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby u osób z udowodnionym, istniejącym wcześniej MCI. W badaniu tym do pomiaru efektu związanego z funkcjami poznawczymi wykorzystano testy *NYU Paragraph Test Delayed* oraz *Immediate Recall* i 13-elementową, zmodyfikowaną skalę *ADAS-cog*, właściwą do stosowania u pacjentów z MCI. *NYU Paragraph Test Delayed Recall* był podstawową miarą skuteczności. Interesujący jest fakt, że — chociaż badacze przypuszczali, że zmodyfikowana *ADAS-cog* nie będzie wystarczająco czuła do wykrycia różnic w trakcie leczenia — wykazano istotną różnicę na korzyść donepezilu w zakresie wystąpienia punktu końcowego badania (analiza ITT-LOCF — analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem z przeniesieniem wyników ostatniej obserwacji oraz pełna ocena pacjenta [IADL, *instrumental activities of daily living* — złożone czynności życia codziennego; LOCF, *last observation carried forward* — brakujące dane zastępuje się ostatnim dostępnym pomiarem]) w zmodyfikowanej *ADAS-cog*. Co dziwne, to właśnie z użyciem *NYU Paragraph Test* nie udało się udowodnić wpływu leczenia w analizie ITT-LOCF. W grupie całościowo ocenianych pacjentów odnotowano znaczącą poprawę u chorych leczonych donepezilem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (Salloway i wsp., 2004).

W badaniu *Alzheimer's Disease Cooperative Study* dotyczącym MCI (Petersen i wsp., 2005), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby

z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo, porównywano skuteczność donepezylu w dawce 10 mg na dobę, witaminy E w dawce 2000 j.m. na dobę oraz placebo w opóźnieniu progresji MCI do AD. Grupę 769 pacjentów obserwowano przez 3 lata. Leczenie donepezilem przyniosło korzyści w zakresie objawów oraz odroczyło progresję do AD na okres do 18 miesięcy. Jednak ani donepezyl, ani witamina E nie wpłynęły istotnie statystycznie na opóźnienie progresji choroby w czasie całego 3-letniego okresu badania. Istotnym wynikiem była obserwacja, że u pacjentów z allelem ApoE ϵ 4 znacznie szybciej dochodziło do progresji do AD niż u innych osób z MCI. Kolejne badania dotyczące postępu MCI będą prawdopodobnie wzbogacać o badanie populacji z genotypem ApoE ϵ 4.

Wnioski

Dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących donepezylu u chorych z łagodną i umiarkowaną AD wyraźnie wskazują, że wczesne i ciągłe leczenie wiąże się z korzyścią terapeutyczną w stosunku do pacjentów, u których leczenie było opóźnione lub je przerwano. Obserwowane korzyści dotyczą nie tylko funkcji poznawczych, ale również funkcjonowania i zachowania, co uwydatnia znaczenie oceny tych sfer podczas wizyt kontrolnych. Pytanie opiekunów o codzienne aktywności i zachowanie pacjentów jest koniecznością — opie-

kanie się na samych wynikach MMSE w ocenie skuteczności leczenia nie wystarcza.

W ostatnim czasie MCI wzbudziły duże zainteresowanie. Pojawiają się dowody potwierdzające, że deficyt cholinergiczny występuje bardzo wcześnie u chorych z MCI, ponieważ jest związany z tym samym rodzajem ubytków cholinergicznymi, co AD, a jego objawy (np. utrata pamięci) mogą się nakładać. Uzasadnieniem leczenia za pomocą ChEI jest maksymalizacja pozostałych funkcji cholinergicznymi; terapia MCI z użyciem inhibitorów cholinesterazy to obiecująca strategia. Ograniczone, dostępne obecnie, dane z badań klinicznych sugerują, że donepezyl może poprawiać funkcje poznawcze u pacjentów z MCI i opóźniać (ale nie zapobiegać) jego progresji do AD.

Opóźnianie wystąpienia nieuniknionych zmian nie jest z pewnością idealną formą terapii. Jednak, z uwagi na brak leczenia przyczynowego, podtrzymywanie funkcji poznawczych pacjentów, ich niezależności w funkcjonowaniu oraz właściwego zachowania tak długo, jak to możliwe, to dobre cele terapeutyczne. Cele te są najłatwiejsze do osiągnięcia, kiedy leczenie jest włączane we wczesnym stadium choroby. Do wyzwań czekających na lekarzy należą pomoc w przezwyciężaniu strachu i stygmatu otępienia poprzez edukowanie pacjenta i jego opiekuna oraz poprawa wczesnego wykrywania AD, tak aby leczenie można było wcześniej wdrożyć, w celu uzyskania jak najlepszego efektu.

PIŚMIENNICTWO

- Bond J., Stave C., Sganga A., O'Connell B., Stanley R.L. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int. J. Clin. Prac.* 2005; 59 (supl.) 146: 8–14.
- Courtney C., Farrell D., Gray R. i wsp. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–2115.
- Doody R.S., Geldmacher D.S., Gordon B., Perdomo C.A., Pratt R.D. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 427–433.
- Feldman H., Gauthier S., Hecker J., Vellas B., Subbiah P., Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease [erratum opublikowano w: *Neurology* 2001; 57: 2153]. *Neurology* 2001; 57: 613–620.
- Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004; 63: 115–121.
- Gauthier S., Feldman H., Hecker J. i wsp. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2002a; 14: 389–404.
- Gauthier S., Feldman H., Hecker J., Vellas B., Emir B., Subbiah P. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002b; 18: 347–354.
- Geldmacher D.S., Provenzano G., McRae T., Mastey V., Ieni J.R. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 937–944.
- Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. Jr i wsp. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–178.
- Haupt M., Kurz A. Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1993; 8: 741–746.
- Herholz K., Weisenbach S., Zundorf G. i wsp. *In vivo* study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 21: 136–143.
- Holmes C., Wilkinson D., Dean C. i wsp. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 63: 214–219.
- Hope T., Keene J., Gedling K., Fairburn C.G., Jacoby R. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a carer. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 13: 682–690.
- Johanssen P., Barcikowska M., Dautzenberg P.L. i wsp. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15: 106–107.
- Lopez O.L., Becker J.T., Wisniewski S., Saxton J., Kaufer D.I., DeKosky S.T. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 310–314.

16. Mesulam M.M., Shaw P., Mash D., Weintraub S. Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 815–828.
17. Miller A., Cohen J., Eidelman B. i wsp. Expert Opinion Paper: Disease Management Consensus Statement. National Multiple Sclerosis Society, New York 2002.
18. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C. i wsp. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481–488.
19. Mortimer J.A., Ebbitt B., Jun S.P., Finch M.D. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 1689–1696.
20. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. i wsp. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2379–2388.
21. Salloway S., Ferris S., Kluger A. i wsp. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 651–657.
22. Smith G.E., O'Brien P.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. Prospective analysis of risk factors for nursing home placement of dementia patients. *Neurology* 2001; 57: 1467–1473.
23. Whitehead A., Perdomo C., Pratt R.D., Birks J., Wilcock G.K., Evans J.G. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 624–633.
24. Winblad B., Brodaty H., Gauthier S. i wsp. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001a; 16: 653–666.
25. Winblad B., Engedal K., Soininen H. i wsp. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001b; 57: 489–495.
26. Winblad B., Engedal K., Soininen H. i wsp. Long-term efficacy of donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results from a one-year placebocontrolled study and two-year follow-up study. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15: 293–294.