

Kliniczne aspekty stosowania memantyny w monoterapii i politerapii choroby Alzheimera

Tomasz Sobów

Zakład Psychologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Memantyna, niekompetycyjny antagonistą kwasu N-metylo-D-asparaginowego, została zarejestrowana przez agencje regulujące rynek leków (*Food and Drug Administration, European Medicines Agency, National Institute for Health and Clinical Excellence*) w leczeniu umiarkowanego i znacznego otępienia w chorobie Alzheimera. W tym wskazaniu udokumentowano efektywność leku w monoterapii, ale także w połączeniu z inhibitorem cholinesterazy, zwłaszcza z najlepiej przebadanym donepezilem. Próby stosowania leku we wcześniejszych stadiach choroby Alzheimera (w tym szczególnie w łagodnych zaburzeniach poznawczych) nie potwierdziły w sposób jednoznaczny jego skuteczności. Stosowanie leku z takiego rozszerzonego wskazania jest obecnie rozważane w kontekście jego możliwego działania wpływającego na naturalny przebieg choroby, a nie na łagodzenie objawów. Należy to uwzględnić przy wspólnym z pacjentem i jego opiekunem podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia memantyną we wczesnych fazach choroby. Jako relatywnie dobrze udokumentowane należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo memantyny w otępieniach naczyniopochodnych, otępieniu z ciałami Lewy'ego oraz otępieniu w chorobie Parkinsona. Decyzja o rozpoczęciu leczenia memantyną w tych wskazaniach powinna spełniać wymogi leczenia pozarejestrowanego. Ze względu na postulowany mechanizm neuroprotekcyny, memantyna (a także w przyszłości inne leki o podobnym mechanizmie działania) jest i zapewne będzie badana w innych niż opisane powyżej wskazaniach klinicznych. Należy podkreślić jednak, że

każda taka próba obecnie ma walor eksperymentu medycznego i wymaga zachowania wszystkich zasad jego prowadzenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (1): 16–23

Słowa kluczowe: memantyna, choroba Alzheimera, skuteczność, bezpieczeństwo, monoterapia, terapia łączona

Wprowadzenie

Rozpowszechnienie otępień na świecie szacowane jest na około 4% populacji generalnej i rośnie wraz z wiekiem od 1,5% w 7. dekadzie życia do 40% u osób po 90. roku życia [1]. Najczęstszą przyczyną otępień na świecie jest choroba Alzheimera, która stanowi 50–70% wszystkich przypadków [1, 2]. Postępy badań nad przyczynami choroby Alzheimera nie przełożyły się jak dotąd na opracowanie skutecznych terapii, bezpośrednio związanych z etiopatogenezą choroby, a działanie zarejestrowanych leków opiera się na mechanizmach neurochemicznych opisanych wiele lat temu. Hipoteza cholinergiczna zakłada, że neurochemicznym podłożem zaburzeń funkcji poznawczych (a także przynajmniej niektórych towarzyszących otępieniu zaburzeń psychicznych) jest deficyt przekazywania cholinergicznego związanego pierwotnie z selektywną śmiercią neuronów jądra podstawnego Meynerta i innych jąder przodomózgowia (jąder przegrody, jąder pasma przekątnego) wysyłających aksony do hipokampa i kory skroniowej [3, 4]. W kolejnych badaniach pokazano charakterystyczną sekwencję zdarzeń w rozwoju choroby Alzheimera. Początkowo patologia w układzie cholinergicznym jest głów-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. nadzw.
Zakład Psychologii Lekarskiej
Uniwersytet Medyczny
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 1, 16–23
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2013 Via Medica

nie „presynaptyczna” i dotyczy redukcji syntezy acetylotransferazy cholinowej (ChAT, *choline acetyltransferase*) oraz spadku wydzielania acetylocholin. Wraz z progresją choroby dochodzi do coraz większej patologii „synaptycznej”, z zaburzeniem syntezy transportera i wychwytu acetylocholin, a następnie spadku syntezy acetylocholinesterazy (ACHE, *acetylcholinesterase*) — enzymu degradującego acetylocholinę w szczelinie synaptycznej. W końcowym etapie „postsynaptycznym” następuje uszkodzenie wiązania acetylocholin z receptorami i „zdysocjowanie” receptorów (najpierw muskarynowych, potem także nikotynowych) z ich przekaźnikami drugiego rzędu [5]. Wśród teoretycznie możliwych metod zwiększania przekaźnictwa w układzie cholinergicznym (bezpośrednie podawanie acetylocholin, zwiększona podaż prekursorów, np. lecytyny, poprawa uwalniania acetylocholin z pęcherzyków presynaptycznych, hamowanie rozkładu, bezpośrednie działanie na receptory) jedynie w przypadku inhibitorów cholinesterazy udowodniono w badaniach klinicznych skuteczne działanie objawowe przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Inhibitory cholinesterazy, wprowadzone do leczenia w latach 90. ubiegłego wieku, pozostawały jedyną metodą objawowego leczenia choroby Alzheimera aż do przeprowadzenia kluczowych badań nad znanym od lat 80. ubiegłego stulecia (i stosowanym w klinice w krajach niemieckojęzycznych) lekiem o odmiennym mechanizmie działania — memantyną. W niniejszej pracy przedstawiono podstawowe dane przedkliniczne dotyczące memantyny, wyniki kluczowych badań randomizowanych oraz długoterminowych badań obserwacyjnych pokazujących skuteczność objawową oraz postulowane działanie modyfikujące naturalny obraz choroby. Ze względu na popularność leczenia łączonego (inhibitor cholinesterazy + memantyna) oddzielnie omówiono przesłanki teoretyczne oraz wyniki badań klinicznych tej formy terapii. Dodatkowo omówiono próby stosowania leku w otępieniach innych niż choroba Alzheimera.

Teoretyczne przesłanki do stosowania memantyny

Dysfunkcja układu glutaminianergicznego jest drugim, częściowo niezależnym od cholinergicznego, mechanizmem istotnym w rozwoju otępienia. W warunkach fizjologicznych glutaminian pełni ważną rolę w procesach uczenia się oraz tworzenia śladu pamięciowego, głównie poprzez

tak zwane długoterminowe wzmacnianie (LTP, *long-term potentiation*). Nadmierna stymulacja glutaminianergicznych receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA, *N-methyl-D-aspartic*) jest przyczyną śmierci neuronów w mechanizmie ekscytotoksyczności (toksyczności z nadmiernego pobudzenia). Nadmiar glutaminianu wywiera również niekorzystny wpływ na procesy pamięciowe w mechanizmie tak zwanego „szumu informacyjnego” [6]. Memantyna jest antagonistą receptora NMDA, z którym wiąże się niekompetencyjnie, ze średnią siłą. Dzięki wyraźnej zależności od potencjału i szybkiej kinetyce łączenia się i dysocjacji od receptora NMDA memantyna normalizuje jego funkcjonowanie — zapobiega skutkom nadmiernego pobudzenia glutaminianem w warunkach patologicznych, nie blokując całkowicie aktywności fizjologicznej i nie generując ryzyka efektu propsychotycznego [6, 7]. Nowsze badania wskazują na wzajemne zależności między układem cholinergicznym a glutaminianergicznym, co stało się przesłanką do podjęcia prób z terapią łączoną. Wiadomo, że neurony glutaminianergiczne są pozytywnie modulowane przez acetylocholinę, co nasila wydzielanie glutaminianu i zwiększa niekorzystne dla selekcji informacji zjawisko „szumu”, memantyna zaś częściowo blokuje ten efekt. Założono, że terapia łączona optymalizuje neurotransmisję glutaminianergiczną i pozwala neuronom na efektywniejsze wyodrębnianie sygnału, który jest nośnikiem informacji, z tła podstawowej aktywności receptorowej [8, 9].

Badania kliniczne nad memantyną

Najwięcej danych klinicznych z badań dotyczy naturalnie choroby Alzheimera. Opublikowano randomizowane kontrolowane badania w różnych stadiach choroby dotyczące zarówno monoterapii memantyną, jak i terapii łączonej — memantyna i inhibitor cholinesterazy. Ponadto wiedzę o leku poszerzyło kilka dużych, długoterminowych badań otwartych. W innych wskazaniach niż choroba Alzheimera badacze dysponują mniejszą liczbą badań sugerujących jednak potencjalną użyteczność leku w otępieniach naczyniowych i w przebiegu otępienia z ciałami Lewy’ego oraz otępienia w chorobie Parkinsona.

Monoterapia memantyną w otępieniu o różnym nasileniu w chorobie Alzheimera — randomizowane badania kontrolowane

W dwóch pierwszych, rejestracyjnych badaniach udokumentowano efektywność leku w otę-

pieniu umiarkowanym do znacznego w przebiegu choroby Alzheimera w zakresie oceny globalnej wpływu na skale kliniczne oceny funkcji poznawczych oraz aktywności dnia codziennego [10, 11]. W kolejnych zbadano także pacjentów z mniej zaawansowanymi postaciami otępienia. Wyniki tych badań były raczej rozczarowujące, wskazywały bowiem na mniejszą objawową skuteczność leku oraz nie wykazały efektu w zakresie aktywności dnia codziennego [12–14]. Wyniki tych krótkoterminowych badań randomizowanych z memantyną stosowaną w monoterapii można podsumować następująco: lek jest efektywny we wszystkich podstawowych domenach otępienia o nasileniu umiarkowanym i znacznym, natomiast w otępieniu o nasileniu łagodnym wykazuje tylko marginalny efekt objawowy [14, 15]. Interesujących danych dostarczyły dodatkowe analizy badań randomizowanych, a także przeprowadzone niezależnie analizy kosztowe (ekonomiczne). Analizy danych z badań randomizowanych wskazują, że memantyna łagodzi wiele objawów behawioralnych, w tym urojenia, omamy, pobudzenie/agresję oraz drażliwość, a także zmniejsza ryzyko wystąpienia pobudzenia/agresji, urojeń i rozhamowania [16]. Interesujących danych dostarczyły analizy bezpieczeństwa, z których wynika, że memantyna może zmniejszać ryzyko złamań (w następstwie upadków) i, w przeciwieństwie do inhibitorów cholinesterazy, nie wpływa na ryzyko upadków i omdleń [17]. Warto wreszcie podkreślić, że z badań oceniających wszystkie bezpośrednio i pośrednio koszty leczenia lub jego zaniechania wynika, że leczenie memantyną, nawet biorąc pod uwagę relatywnie wysoki koszt jednostkowy samego leku, jest w najgorszym razie kosztowo neutralne [18].

Memantyna w terapii łączonej (dodanej do inhibitora cholinesterazy) w leczeniu choroby Alzheimera

Terapia łączona była oceniana w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach. W pierwszym z nich do badania włączono ponad 400 pacjentów (z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do znacznego), którzy uprzednio przyjmowali stabilną dawkę donepezilu i przydzielano ich do grupy kontynuującej stosowanie donepezilu lub do grupy otrzymującej dodatkowo memantynę. Wykazano, że dodanie memantyny daje korzyści w zakresie mierzonych skalami funkcji poznawczych, codziennego funkcjonowania, objawów zaburzeń zachowania oraz

w globalnej ocenie, a leczenie jest dobrze tolerowane (odsetek przerwania terapii był numerycznie niższy w grupie otrzymującej memantynę) [19]. W drugim z badań nad terapią łączoną oceniano w podobnym paradygmacie badawczym skuteczność połączenia memantyna–donepezil w grupie chorych z otępieniem o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Podobnie jak w badaniach nad monoterapią memantyną wynik był negatywny, nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu w żadnej z ocenianych domen [20]. Trzecie z badań randomizowanych wzbudzało największe zainteresowanie ze względu na odmienną niż w dwóch poprzednich badaniach konstrukcję. W przeciwieństwie do poprzednich badań, w których stabilnych uprzednio pacjentów randomizowano do placebo (kontynuacji donepezilu) lub memantyny (terapii łączonej), w badaniu DOMINO-AD zaplanowano aż cztery grupy randomizacyjne: kontynuacja donepezilu, dodanie memantyny, odstawienie donepezilu i dodanie memantyny oraz odstawienie donepezilu i dodanie placebo. Taka konstrukcja badania miała odzwierciedlać inne niż do tej pory sytuacje zbliżone do spotykanych w codziennej praktyce lekarskiej [21]. Badanie DOMINO-AD przyniosło negatywny wynik; terapia łączona nie okazała się lepsza w sposób statystycznie istotny ani od monoterapii donepezilem, ani od monoterapii memantyną w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakimi były zmiana wyniku w standaryzowanym teście *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (funkcje poznawcze) i wynik w Bayerowskiej skali do oceny aktywności dnia codziennego. W zakresie wpływu na objawy behawioralne terapia łączona wypadła numerycznie lepiej niż każda z monoterapii i wynik ten osiągnął marginalną istotność statystyczną w porównaniu z donepezilem. Jednoznacznie negatywny wydzźwięk wyników tego badania został skrytykowany z dwóch powodów. Podkreśla się, że wybór testu MMSE jako podstawowego punktu końcowego jest wątpliwy metodologicznie w przypadku badania w grupie chorych z otępieniem o nasileniu umiarkowanym do znacznego; w przypadku tak nasilonego otępienia wydaje się, że nie jest to dobre narzędzie. Po drugie nie przeprowadzono ważnej analizy dotyczącej jeszcze jednego punktu końcowego, jakim było przerwanie przyjmowania leków z dowolnego powodu. Jeśli patrzy się po prostu na rezultat, to wprawdzie terapia łączona wypada lepiej niż obie monoterapie, ale jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Dokładna ocena krzywych dyskontynuacji leków pokazuje ciekawy fenomen: po 8–9 miesiącach od randomizacji krzywa terapii łączonej zaczyna separować się od krzywej donepezilu, zaś krzywa monoterapii memantyną — „doganiać” krzywą donepezilu. Mamy więc do czynienia ze zjawiskiem zmiany nachylenia przebiegu krzywych, fenomenem, który w innych badaniach (np. u chorych z chorobą Parkinsona) był interpretowany jako możliwe działanie modyfikujące naturalny przebieg choroby [22]. Dwie niedawno opublikowane metaanalizy badań terapii łączonej wskazują na umiarkowaną skuteczność takiego postępowania w grupie chorych z umiarkowanym do znacznego otępienia, zaś na nieefektywność w otępieniu o nasileniu lekkim do umiarkowanego [23, 24].

Terapia łączona w długoterminowych, kohortowych badaniach obserwacyjnych

Opublikowano rezultaty trzech badań kohortowych, w których w sposób nieinterwencyjny obserwowano wyniki leczenia donepezilem, donepezilem z memantyną lub niestosowania leków. W pierwszym z tych badań [25] wykazano (w grupie blisko 400 pacjentów, średni czas obserwacji 30 miesięcy, lekkie do umiarkowanego nasilenie otępienia na początku badania), że stan chorych przyjmujących terapię łączoną pogarsza się wolniej niż w grupie leczonej samym donepezilem lub grupie nieleczonej. Co ciekawe, grupa leczona samym donepezilem uzyskała przewagę nad grupą nieleczoną tylko w zakresie wyniku w skali oceniającej funkcje poznawcze (skala *Blessed*), a nie w zakresie codziennej aktywności [25]. W drugim z badań udokumentowano istotny wpływ funkcjonalny terapii łączonej, wykazując, że w czasie obserwacji (grupa > 900 pacjentów, średni czas obserwacji 35 miesięcy, lekkie do umiarkowanego nasilenie otępienia na początku badania) pacjenci przyjmujący donepezil i memantynę znacząco później wymagali umieszczenia w placówce opiekuńczej [26]. Trzecie z omawianych badań przynosi negatywny wynik, ale, co ciekawe, do badania tego włączano osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i łagodnie nasilonym otępieniem. Paradoksalnie, stan chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi pogarszał się nawet szybciej przy stosowaniu terapii łączonej niż podczas leczenia samym donepezilem [27]. Wydaje się zatem, że z badań randomizowanych, jak i kohortowych badań obserwacyjnych wyłania się dość spójny obraz. Terapia łączona (inhibitor + memantyna) przynosi korzyści objawowe chorym

z co najmniej umiarkowanym zaawansowaniem otępienia, zaś w przypadku chorych z otępieniem łagodnym raczej nie należy oczekiwać efektu objawowego, natomiast są wstępne dane wskazujące na możliwy wpływ na naturalny przebieg choroby [23, 24, 28].

Stosowanie memantyny z inhibitorami cholinesterazy innymi niż donepezil

Istnieje niewiele akceptowalnych metodologicznie badań nad łącznym stosowaniem memantyny z innymi niż donepezil inhibitorami cholinesterazy w chorobie Alzheimera. Wyniki jednego badania z galantaminą (rekrutowano chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, planowano 2-letni okres obserwacji, badanie przerwano z powodu wątpliwości co do bezpieczeństwa) nie wykazały istotnego wpływu dodania memantyny w całej populacji badanej, zaś niewielki efekt obserwowano w analizie grupy z podejrzaną etiologią alzheimerowską wyłonionej *post hoc* [29]. Dwa randomizowane, ale otwarte badania z riwastygminą w postaci systemu transdermalnego wskazują na ogólnie dobrą tolerancję takiego połączenia, ale, niestety, nie potwierdzają skuteczności [30, 31]. Wszystkie wymienione badania były prowadzone w populacji pacjentów z łagodnie nasiloną chorobą Alzheimera lub w łagodnych zaburzeniach poznawczych, co może wyjaśniać niepowodzenie tych prób i co jest spójne z wynikami uzyskiwanymi także w badaniach nad połączeniami z donepezilem. Wobec braku badań nad połączeniami memantyny z riwastygminą i galantaminą w populacji chorych z bardziej nasilonym otępieniem, trudno jednoznacznie wypowiedzieć się co do potencjalnej efektywności takiego leczenia [28].

Bezpieczeństwo i tolerancja memantyny w leczeniu choroby Alzheimera

Aktualnie zalecane dawkowanie memantyny w chorobie Alzheimera to maksymalnie 20 mg/dobę (w 1 lub 2 dawkach). Docelową dawkę uzyskuje się stopniowo, zaczynając od 5 mg/dobę i podnosząc o 5 mg co tydzień. Przy takim schemacie dawkowania memantyna jest lekiem dobrze tolerowanym zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach z inhibitorami cholinesterazy. Podstawowy miernik tolerancji leku (odsetek osób przerywających leczenie z powodu objawów niepożądanych) jest niski i porównywalny z placebo [10–14, 18–21]. Warto podkreślić, że lek praktycznie nie jest metabolizowany w wątrobie, nie

wpływa na aktywność enzymów mikrosomalnych oraz nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami, w tym z inhibitorami cholinesterazy. Lek jest eliminowany praktycznie w całości przez nerki, dlatego przy ciężkiej niewydolności nerek (klirens nerkowy w zakresie 5–29 ml/min) zaleca się redukcję dawki o 50%. Nieliczne objawy niepożądane występowały w badaniach klinicznych częściej niż w grupie placebo (dane na podstawie informacji rejestracyjnej *European Medicines Agency*) i były to: zawroty głowy (6,3 v. 5,6%), bóle głowy (5,2 v. 3,9%), zaparcia (4,6 v. 2,6%), senność (3,4 v. 2,2%) oraz wzrost ciśnienia tętniczego (4,1 v. 2,8%). Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką lub drgawkami w wywiadzie, choć w żadnym badaniu klinicznym nie udokumentowano podwyższonego ryzyka. Należy również unikać jednoczesnego stosowania amantadyny i dekstrometofanu ze względu na możliwy synergizm w zakresie działania na NMDA i objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego [32].

Badania nad stosowaniem memantyny w otępieniach innych niż w przebiegu choroby Alzheimera

Memantyna nie uzyskała dotąd rejestracji do leczenia żadnego innego otępienia niż alzheimerowskie. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę mechanizm działania leku i jego wpływ na procesy neurotoksyczności i możliwe działanie neuroprotektoryjne, nie dziwią próby jej stosowania także w innych otępieniach. Przeprowadzono dwa duże badania z memantyną (MMM300 we Francji i MMM500 w Wielkiej Brytanii) u chorych z otępieniami naczyniopochodnymi. W obu zaobserwowano poprawę w skalach oceniających funkcje poznawcze [33, 34], w jednym ponadto korzystny efekt w zakresie zaburzeń zachowania [34]. W obu badaniach memantyna była dobrze tolerowana i nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z placebo, a komparatywna metaanaliza wykazała ponadto, że memantyna jest w tej populacji lepiej tolerowana od inhibitorów cholinesterazy [35]. Badania nad otępieniami naczyniopochodnymi zostały poddane krytyce. Podkreślano, że grupa otępień naczyniopochodnych jest bardzo heterogenna i że nie przeprowadzono analiz uwzględniających podtypy kliniczne, zwrócono też uwagę, że w populacjach badanych mogli znajdować się pacjenci z mieszaną postacią choroby Alzheimera, co mogło wpłynąć na wyniki. Najpoważniejszy zarzut krytyków dotyczył użytych w badaniach

narzędzi psychometrycznych. Wybór ADAS-cog i MMSE krytykowano ze względu na prawdopodobne niedostosowanie tych narzędzi do populacji chorych z otępieniami naczyniopochodnymi (pierwotnie opracowano je dla chorych z chorobą Alzheimera) oraz na teoretyczną możliwość, że uzyskane rezultaty wynikały bezpośrednio z charakterystyk psychometrycznych użytych narzędzi i nie pokazywały prawdziwej efektywności [32, 35]. Niezależnie od tych wątpliwości wydaje się, że wobec braku innych opcji dla chorych z otępieniami naczyniopochodnymi można przynajmniej u niektórych z nich rozważyć próbę zastosowania memantyny, pamiętając, że jest to działanie pozarejestracyjne i wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania w mieszanych populacjach pacjentów z rozpoznaniami otępienia z ciałami Lewy'ego lub otępienia w chorobie Parkinsona [36, 37]. Badania te wskazują na możliwą skuteczność leku w grupie chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, więcej wątpliwości budzi grupa z otępieniem w chorobie Parkinsona [37]. Wśród chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego opisano skuteczność nie tylko w globalnych ocenach i skalach klinicznych do oceny funkcji poznawczych, ale także w zakresie wpływu na towarzyszące zaburzenia behawioralne [37]. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano większego niż dla placebo odsetka przerwania terapii, profil objawów niepożądanych wskazywał na bezpieczeństwo terapii i brak odrębności w porównaniu z obserwowanym w populacji chorych z otępieniem w chorobie Alzheimera [36, 37]. Wyniki badań z memantyną w populacji chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego i otępieniem w chorobie Parkinsona należy traktować jako wstępne i raczej nie mogą one służyć obecnie jako podstawa do zalecania tego leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Jedynie randomizowane, kontrolowane placebo badanie z memantyną w grupie pacjentów z behawioralnym wariantem otępienia czołowo-skroniowego nie potwierdziło wstępnych obserwacji z badania otwartego, wskazujących na możliwą skuteczność w zakresie zaburzeń zachowania w tej grupie chorych [38]. Lek był wprawdzie dobrze tolerowany, nie obserwowano jednak poprawy w pierwszorzędnym punkcie końcowym, którym była zmiana w skali do oceny zaburzeń zachowania (Inwentarz Neuropsychiatryczny) [39].

Podejmowano próby stosowania memantyny w innych otępieniach, uzyskując zróżnicowane

efekty. Wstępne dane sugerują, że memantyna może wpływać na naturalny przebieg choroby Huntingtona, nie zostały one jednak jak dotąd potwierdzone w randomizowanych kontrolowanych badaniach, nie udokumentowano także wpływu na funkcje poznawcze, skupiano się raczej na stanie neurologicznym chorych [40]. Negatywny wynik przyniosła jedyna jak dotąd próba zastosowania memantyny u chorych z zespołem Downa. W badaniu MEADOWS (obejmującym > 150 pacjentów z genetycznie potwierdzonym zespołem Downa oraz starszych niż 40 lat leczonych przez rok) przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i Norwegii nie zaobserwowano statystycznie istotnej poprawy żadnej z analizowanych zmiennych klinicznych (oceniało funkcje poznawcze i zachowanie). Po wprowadzeniu korekty wyjściowych wartości uzyskanych na podstawie stosowanych skal, grupa otrzymująca memantynę wypadła nawet numerycznie gorzej od otrzymującej placebo w zakresie funkcji wykonawczych i zachowania, co jest wynikiem trudnym do jednoznacznej interpretacji [41]. Dwa pilotażowe, otwarte badania w otępieniu w przebiegu neuroinfekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) przyniosły zachęcające, choć niewątpliwie wymagające niezależnego potwierdzenia w badaniach randomizowanych, wyniki. Obserwowano poprawę w wybranych testach neuropsychologicznych (z wykorzystaniem specyficznego dla tej populacji zestawu testów NPZ-8), a także poprawę w zakresie metabolizmu mózgowego mierzonego stosunkiem sygnału N-acetyloasparagianu do kreatyny w badaniu metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego [42, 43]. Memantyna była także oceniana w dwóch badaniach u chorych z uzależnieniem od alkoholu i towarzyszącymi mu zaburzeniami neuropsychiatrycznymi i poznawczymi. W małym, randomizowanym badaniu (w grupie 16 pacjentów) wykazano przewagę stosowania memantyny nad placebo w zespole Wernickego-Korsakowa w zakresie funkcji poznawczych (mierzonych skalą Mini Mental), a także codziennego funkcjonowania. Nieliczna grupa badana i użycie „alzheimerowskich” narzędzi do oceny muszą skłaniać do ostrożności w interpretacji tego wyniku [44]. W badaniu otwartym w grupie 19 pacjentów z otępieniem alkoholowym wykazano w 12-tygodniowej obserwacji poprawę w zakresie funkcji poznawczych (ocenianych podskalami z baterii CERAD oraz skalą Mini Mental), funkcjonowania codziennego oraz objawów behawioralnych.

Sami autorzy tego badania zwracają uwagę, że nie da się jednoznacznie wykluczyć, iż obserwowane korzyści przynajmniej częściowo wynikały z utrzymywania przez badanych abstynencji, a nie ze specyficznego działania leku [45].

Stosowanie memantyny w rutynowej praktyce lekarskiej — oczekiwania i rzeczywiste efekty

Wobec istnienia bardzo niewielu opcji terapeutycznych w leczeniu różnych postaci otępień, każdy lek budzi nadzieję na poprawę stanu klinicznego. Dlatego nie dziwią postawy lekarzy wobec memantyny, która ze względu na mechanizm działania i postulowane efekty neuroprotektoryjne wydaje się atrakcyjnym wyborem dla wielu chorych. Powszechną praktyką jest włączanie memantyny w terapii dodanej w bardzo wczesnych stadiach otępienia, nawet u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Proponując ten lek pacjentom w tak wczesnych fazach otępienia (w rozumieniu procesu alzheimerskiego), warto uzmysłwić sobie, co wynika z przeprowadzonych dotąd badań klinicznych i jakich w związku z tym informacji warto udzielić pacjentom i ich opiekunom. Wyniki badań pokazują w sposób spójny, że nie można raczej liczyć na wyraźny efekt objawowy (poznawczy, funkcjonalny czy behawioralny), a zatem, że pacjenci i ich opiekunowie, podejmując wspólnie z lekarzem decyzję o rozpoczęciu leczenia w tak wczesnym stadium choroby, powinni mieć tego świadomość i rozumieć, że ewentualne korzyści z takiego działania są słabiej udokumentowane i sprowadzają się do proponowanego działania modyfikującego naturalny przebieg choroby [20, 23, 27–30]. Szczególnie dobrze przemyślana i rozważnie podejmowana powinna być decyzja o rozpoczynaniu leczenia memantyną u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. W tym przypadku powinno się brać pod uwagę nie tylko prawdopodobny brak efektu objawowego, ale także trudności w jego rzeczywistej ocenie przy uwzględnieniu typowych dla łagodnych zaburzeń poznawczych długich okresów bez pogorszenia klinicznego [27, 31]. Istotny może być także aspekt psychologiczny decyzji o bardzo wczesnym włączeniu memantyny, jako że lek o miernym lub żadnym efekcie objawowym prawdopodobnie zostanie szybko odstawiony i takie doświadczenie może utrudniać ponowne jego włączenie w późniejszej fazie choroby. W opinii autora niniejszej pracy dane z literatury jednoznacznie wskazują na korzyści z włączenia memantyny w później-

szych stadiach choroby Alzheimera (co najmniej o umiarkowanym nasileniu otępienia), a jedyną sytuacją, w której warto rozważyć włączenie memantyny wcześniej, są przeciwwskazania bezwzględne do stosowania inhibitorów cholinesterazy (bradyarytmie, zaostrzenie choroby wrzodowej, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) lub udokumentowana nietolerancja inhibitorów (najlepiej także po próbie z riwastygminą podawaną w systemie transdermalnym). Monoterapię memantyną warto też rozważyć, gdy dotąd nieleczony pacjent zgłasza się po raz pierwszy w stadium bardzo nasilonego otępienia, czyli w fazie choroby, w której stosowanie inhibitorów nie zostało (z wyjątkiem donepezylu) dobrze przebadane oraz ma charakter działania pozarejestacyjnego (też pozarefundacyjnego) [46]. W którymkolwiek momencie nie zostałyby zainicjowana terapia memantyną, warto poświęcić pacjentowi i opiekunowi czas na omówienie możliwych korzyści z zastosowania leku, tak aby zwiększyć szansę na możliwie długoterminowe stosowanie leku.

Co do stosowania memantyny w innych niż choroba Alzheimera wskazaniach klinicznych należy zachować dużą ostrożność. Nie ma raczej wątpliwości co do bezpieczeństwa i skuteczności memantyny w mieszanej postaci choroby Alzheimera (współwystępowania procesu pierwotnie zwyrodnieniowego i zmian naczyniopochodnych). Przy stosowaniu leku w otępieniach naczyniopochodnych (np. w następstwie udaru czy w przebiegu podkorowej encefalopatii typu Binswagera) decyzja o podjęciu próby zastosowania memantyny powinna być poprzedzona szczegółową analizą oczekiwanych korzyści i możliwego ryzyka. Taka „pozarejestacyjna” decyzja powinna być podjęta wspólnie z pacjentem i jego opiekunem. Podobnie należy odnieść się do możliwości stosowania memantyny w otępieniu z ciałami Lewy’ego i otępieniu w chorobie Parkinsona. Inne opisane w artykule próby stosowania memantyny należy traktować jako dotąd niepotwierdzone w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Wydaje się zatem, że powinny być to wskazania zarezerwowane dla badań klinicznych.

Memantyna jest zwykle dobrze tolerowana, niemniej jednak, tak jak w przypadku każdego innego leku, należy monitorować nie tylko efekty kliniczne, ale także jego tolerancję. Z praktyki klinicznej wynika, że najczęstszymi powodami, dla których opiekunowie chorych (czy też sami chorzy) odstawiają leki, są zmiany w zachowaniu

pacjentów, przede wszystkim nadmierna senność, rzadziej niepokój, zaburzenia snu czy pobudzenie. Często dobrym sposobem na pojawiające się problemy tego typu jest obniżenie dawki leku do uprzednio dobrze tolerowanej. Warto przy tym pamiętać, że wprawdzie docelowa proponowana na podstawie większości badań klinicznych dawka leku wynosi 20 mg/dobę, to jednak także niższe dawkowanie (np. 10 mg/d.) może przynieść korzyści kliniczne [10].

Podsumowanie

Memantyna jest cenną opcją w leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Dane kliniczne wskazują na korzyści odnoszone przez pacjentów z otępieniem o nasileniu umiarkowanym lub znacznym; u takich pacjentów można oczekiwać nie tylko efektu w zakresie funkcji poznawczych, ale także poprawy behawioralnej i funkcjonalnej. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby Alzheimera można oczekiwać także korzyści z prowadzenia terapii łączonej, czyli jednoczesnego stosowania inhibitora cholinesterazy (najlepiej donepezylu) i memantyny. Proponowanie leczenia memantyną chorym z łagodnie nasilonym otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera (a zwłaszcza osobom z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi) oraz w niektórych innych otępieniach (naczyniopochodnym, otępieniu z ciałami Lewy’ego, otępieniu w chorobie Parkinsona) powinno być zawsze poprzedzone dokładną analizą korzyści, ryzyka i kosztów i w miarę możliwości mieć charakter wspólnej decyzji lekarza, pacjenta i jego opiekuna. W każdym przypadku stosowania leku ze wskazań pozarejestacyjnych (nawet dobrze udokumentowanych w literaturze) istotne jest ponadto staranne monitorowanie bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności takiego leczenia. Potencjał neuroprotektoryjny memantyny spowoduje niewątpliwie podjęcie prób zastosowania leku w wielu nowych wskazaniach. Dobrą praktyką lekarską powinno być zatem śledzenie literatury przedmiotu z obiektywną, merytoryczną oceną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku, zanim podejmie się własne, oparte zwykle na indywidualnych doświadczeniach, działania lecznicze.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. i wsp. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
2. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 137–152.

3. Davies P, Maloney A.J.F. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
4. Whitehouse P.J., Prince D.L., Struble R.G. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237–1239.
5. Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 137–147.
6. Parsons C.G., Stöffler A., Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system — too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 2007; 53: 699–723.
7. Francis P.T. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18 (supl. 1): S15–S21.
8. Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.J., Stöffler A., Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease — a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox. Res.* 2000; 2: 85–97.
9. Francis P.T. Neuronal anatomy/pathology and the interplay of neurotransmitters in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2005; 65 (supl. 1): S5–S9.
10. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 135–146.
11. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. i wsp. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1333–1341.
12. Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E., Olin J.T., Graham S.M. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007; 3: 7–17.
13. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y., Stöffler A., Mobius H.J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a Meta-Analysis of randomised controlled trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 20–27.
14. Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P., McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 991–998.
15. Di Santo S.G., Prinelli F., Adorni F., Caltagirone C., Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013 Feb 14 [dostęp *on-line*: DOI 10.3233/JAD-122140].
16. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2008; 23: 537–545.
17. Kim D.H., Brown R.T., Ding E.L., Kiel D.P., Berry S.D. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 1019–1031.
18. Bond M., Rogers G., Peters J. i wsp. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol. Assess.* 2012; 16: 1–470.
19. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. i wsp. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
20. Porsteinsson A.P., Grossberg G.T., MIntzer J., Olin J.T. & Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr. Alzheimer Res.* 2008; 5: 83–89.
21. Howard R., McShane R., Lindsay J. i wsp. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 893–903.
22. Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R. i wsp. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 415–423.
23. Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012; 2: e000917.
24. Muayqil T., Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis.* 2012; 2: 546–572.
25. Atri A., Shaughnessy L.W., Losascio J.J., Growdon J.H. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 209–221.
26. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S. i wsp. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 600–607.
27. Schneider L.S., Insel P.S., Weiner M.W. Alzheimer's disease neuroimaging i treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 58–66.
28. Sobow T. Combination treatments in Alzheimer's disease: risks and benefits. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 693–702.
29. Farlow M.R., Alva G., Meng X., Olin J.T. A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 263–269.
30. Choi S.H., Park K.W., Na D.L. i wsp. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27: 1375–1383.
31. Peters O., Lorenz D., Fesche A. i wsp. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J. Nutr. Health Aging* 2012; 16: 544–548.
32. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Interv. Aging* 2009; 4: 367–377.
33. Wilcock G., Mobius H.J., Stöffler A.; MMM500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 297–305.
34. Orgozozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A., Mobius H.J., Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834–1839.
35. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 782–792.
36. Aarsland D., Ballard C., Walker Z. i wsp. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 613–618.
37. Emre M., Tsolaki M., Bonuccelli U. i wsp. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 969–977.
38. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K. i wsp. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009; 23: 211–217.
39. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.J. i wsp. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 149–156.
40. Beister A., Kraus P., Kuhn W. i wsp. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2004; 68: 117–122.
41. Hanney M., Prasher V., Williams N. i wsp. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 528–536.
42. Schifitto G., Navia B.A., Yiannoutsos C.T. i wsp. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21: 1877–1886.
43. Zhao Y., Navia B.A., Marra C.M. i wsp. Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clin. Trials* 2010; 11: 59–67.
44. Rustembergovic A., Kundurovic Z., Sapcanin A., Sofic E. A placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Med. Arch.* 2003; 57: 149–150.
45. Cheon Y., Park J., Joe K.H., Kim D.J. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11: 971–983.
46. Szczudlik A. Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Warszawa 2012.