

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Farmakologiczne leczenie choroby Alzheimera — współczesne możliwości

Pharmacotherapy of Alzheimer's disease current trends

Abstract

Approximately 46 million people worldwide have Alzheimer's disease (AD). Treatments to prevent or slow down cognitive decline in AD remain an urgent therapeutic need. During the last decades the use of β secretase inhibitors as well as immunotherapy against $A\beta$, antioxidants and anti-inflammatory agents as well as natural products and many others have been investigated. Although considerable efforts have been made to develop more effective therapeutic agents for AD therapy, clinical trials failed to reach efficacy endpoints in improving cognitive function in most cases to date or have been terminated due to adverse events. Current pharmacotherapy of AD is still limited to cholinesterase inhibitors and the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine which were approved at the turn of the century.

Despite critical opinions on the efficacy of acetylcholinesterase inhibitors and memantine, it should be said that these drugs improve memory and other cognitive functions throughout most of the duration of the disease. As Memantine, and the AChEIs target two different aspects of AD pathology their complementary mechanisms offer superior benefit as combination therapy. Moreover preclinical studies have shown that memantine and AChEIs have neuroprotective effects.

Psychiatry 2020; 17, 2: 87–94

Key words: *Alzheimer's disease, pharmacotherapy, współczesne możliwości*

Wstęp

Wraz ze wzrostem populacji wieku podeszłego dramatycznie zwiększyła się liczba osób z otępieniem. Według *Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report*, w 2015 roku na świecie było 46,8 miliona osób z chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer Disease*), która jest obecnie najczęstszą postacią zaburzeń otępiennych [1]. W takiej sytuacji opracowanie skutecznych metod postępowania u osób z AD stanowi jedno z najdonioślejszych wyzwań współczesnej medycyny. Szacuje się, że obciążenie ekonomiczne z powodu choroby Alzheimera przewyższa skutki chorób nowotworowych oraz sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w krajach o rozwiniętym systemie wsparcia społecznego [2].

Wczesne badania nad mózgowiem w chorobie Alzheimera ujawniły znaczącą redukcję w wydzielaniu acetylocholiny do przestrzeni międzysynaptycznej. Zmianom tym

towarzyszyła wyraźna utrata komórek cholinergicznym w jądrze Meynerta, co w konsekwencji prowadziło do upośledzenia transmisji cholinergicznym. Zjawisku temu nadano nazwę presynaptycznego deficytu cholinergicznym [3]. Zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych uznano za konsekwencję postępującego zwyrodnienia neuronów cholinergicznym w przodomózgowiu i przerwania (ewentualnie ograniczeniu) transmisji cholinergicznym w hipokampie i korze mózgowej. Całość obrazu określa się terminem hipotezy cholinergicznym AD [4]. Nieco później potwierdzono wiodącą rolę układu cholinergicznym w procesach uczenia się i pamięci, dodatkowo wskazano na jego znaczenie dla konsolidacji nabytych informacji podczas snu [3]. Powyższe obserwacje stały się podstawą dla rozwijanych strategii terapeutycznych opartych na poszukiwaniu związków usprawniających transmisję w układzie cholinergicznym. Podstawowym kierunkiem badań były próby zwiększenia stężenia acetylocholiny poprzez inhibicję acetylocholinesterazy. Pierwszym środkiem wprowadzonym do prób klinicznych była fizostygmina, która jednak z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie została wdrożona do leczenia. W 1993 roku w USA pojawił się pierwszy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych
i Wieku Podeszłego GUMed, ul. Srebrniki 1, 80–282 Gdańsk
tel./faks: + 48 58 344 60 85,
e-mail: leszek.bidzan@gumed.edu.pl

lek wprowadzony do stosowania klinicznego — takryna ze wskazaniem do stosowania w AD, która jednak została wycofana z uwagi na działanie hepatotoksyczne [5]. Kolejne trzy preparaty weszły na stałe do leczenia. Mowa o donepezilu (1996, USA), riwastygminie (1997, USA) oraz galantaminie (2000, Szwecja) [6]. Wszystkie wpływają na podwyższenie stężenia acetylocholiny poprzez inhibicję jej enzymu — acetylocholinesterazy, ma to w założeniu wyrównać deficyt wywołany zniszczeniem części komórek nerwowych.

Wkrótce po wprowadzeniu na rynek inhibitorów acetylocholinesterazy (AChEIs, *acetylcholinesterase inhibitor*), pojawił się kolejny środek o odmiennym mechanizmie działania — memantyna (2003), niekompetycyjny antagonist receptoru NMDA. Jego wprowadzenie było oparte na obserwacji dysfunkcji w transmisji glutaminianergicznej towarzyszącej procesom degeneracyjnym w AD [7]. W okresie wprowadzania na rynek AChEIs oraz memantyny wiedza na temat patogenezы AD była już dość ugruntowana, a wyniki dalszych badań przynosiły kolejne ważne dla opracowania skuteczniejszych strategii terapeutycznych obserwacje. Przede wszystkim intensywnym badaniom poddano dwa wiodące z histopatologicznego punktu widzenia obszary zmian neuropatologicznych. Były to płytki amyloidowe (zwanych blaszkami starczymi) zawierające agregaty β -amyloidu oraz splątki neurofibrylarne złożone między innymi z hiperfosforylowanego białka tau. Mogło się wówczas wydawać, że zidentyfikowanie roli oligomerów A β w mechanizmach prowadzących do śmierci komórki umożliwi opracowanie skutecznej strategii terapeutycznej w relatywnie krótkim czasie, szczególnie że w ramach tak zwanej amyloidowej hipotezy AD dość dokładnie określono mechanizmy powstawania łańcuchów A β tworzących płytki starcze, co może stanowić dogodny cel dla metod farmakologicznych. Kolejne ważne spostrzeżenia przypisujące znaczenie w patogenezы AD takim procesom, jak stres oksydacyjny czy mechanizmy zapalne, zdawały się tylko zwiększać potencjalne możliwości terapeutyczne.

Biorąc pod uwagę relatywnie krótki czas, jaki minął od poważnego zajęcia się problemem AD, a za takie wydarzenie potocznie przyjmuje się medialnie nagłoŹnioną chorobę Rity Hayworth (zdiagnozowano w 1980 roku), a potem prezydenta Reagana (oficjalnie poinformowano o chorobie w 1994 roku, pierwsze objawy prawdopodobnie były już obecne w chwili zakończenia prezydentury w 1989 roku), a wprowadzeniem pierwszego AChEIs, wydawało się, że postęp w leczeniu będzie następował bardzo szybko. Oczekiwano przede wszystkim pojawienia się nowych środków skutecznie wpływających na sam proces zwyrodnieniowy.

Obecny stan farmakoterapii AD

Od wprowadzenia do leczenia donepezilu mija obecnie już prawie ćwierć wieku. Pomimo widocznych wysiłków badawczych i przeznaczenia znacznych środków na badania nadal dysponujemy wyłącznie tymi samymi środkami jak w 2003 roku, w chwili wprowadzenia na rynek ostatniego z obecnie zarejestrowanych środków w AD — memantyny. Inhibitory acetylocholinesterazy były grupą leków, które jako pierwsze uznano za pomocne w postępowaniu AD. Obecnie ta grupa leków należy do najbardziej akceptowanych środków w terapii AD. W Polsce, podobnie jak i w pozostałych krajach Unii Europejskiej dostępne są trzy inhibitory acetylocholinesterazy: donepezil, riwastygmina oraz galantamina. Jednak z uwagi na brak refundacji tej ostatniej nie stosuje się prawie wcale. Wprowadzeniu na rynek AChEIs towarzyszył znaczny entuzjazm powodowany zbyt bezkrytycznym pojmowaniem określenia „lek na chorobę Alzheimera”. W rzeczywistości są to środki, które działają objawowo u pewnej części pacjentów, a efekt ich działania jest ograniczony w czasie. W opublikowanym w 2001 roku raporcie *Americal Academy of Neurology* zwrócono uwagę na korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów acetylocholinesterazy, jednak skuteczność tych środków uznano za niewielką [8]. Jak wskazują opracowania podsumowujące opublikowane dotychczas badania z randomizacją i kontrolą placebo, wyższość substancji czynnej w stosunku do placebo w odniesieniu do skuteczności nie przekracza 10% [9]. Wkrótce po wprowadzeniu na rynek AChEIs przeprowadzono wiele badań finansowanych ze źródeł niezwiązanych z przemysłem farmaceutycznym, które wskazywały na znacznie ograniczony efekt tych środków w odniesieniu do jakości życia oraz okresu zachowania samodzielności. Najbardziej znaną publikacją w pewnym zakresie kwestionującą sens stosowania AChEIs, przynajmniej w niektórych kategoriach nasilenia ołepienia, był raport badań *National Institute for Clinical Excellence* [10], który skutkował wnioskiem o wycofania się z refundacji tych środków w mniej nasilonych postaciach choroby w Zjednoczonym Królestwie. Jednak badania te opierały się głównie na analizie aspektu ekonomicznego, a nie klinicznego i, ogólnie rzecz biorąc, w innych opracowaniach były mocno krytykowane. Zresztą sam *National Institute for Clinical Excellence* w publikacji z 2007 roku stwierdził, że wszystkie trzy AChEIs z uwagi na ich skuteczność warto stosować w AD [11].

Niejednokrotnie pojawia się pytanie o to, który z inhibitorów acetylocholinesterazy jest skuteczniejszym bądź bezpieczniejszym środkiem. W przeglądzie obszernej literatury wykazano, że wszystkie stosowane inhibitory (donepezil, riwastygmina, galantamina) wykazują pe-

wien efekt w chorobie Alzheimera. Pomimo pewnych różnic w mechanizmach działania poszczególnych AChEIs nie ma podstaw do twierdzenia, że którykolwiek z nich jest skuteczniejszy. Wydaje się, że galantamina oraz riwastygmina wykazują nieco więcej działań niepożądanych w porównaniu z donepezilem, ale może to być związane z częstym nierespektowaniem wymogu stopniowego zwiększania dawki leku [12]. Podobnie jak to ma miejsce w odniesieniu do inhibitorów acetylocholinesterazy, efekt memantyny ogranicza się do spowolnienia klinicznej manifestacji zaburzeń otępiennych [13]. We wskazaniach do stosowania memantyny wskazuje się przede wszystkim na głębsze postacie AD, chociaż w ciągu ostatniego okresu czasu sugeruje się również przydatność jej w mniej nasilonych zaburzeniach [14]. Mimo że wciąż nie brakuje opinii kwestionujących efektywność stosowania AChEIs i memantyny, zdecydowana większość opracowań opartych na badaniach klinicznych dowodzi ich korzystnego działania w AD [3]. Duże analizy oparte na dziesiątkach badań prowadzonych od początku wieku nad stosowaniem AChEIs wykazują jednoznacznie ich pozytywny efekt nie tylko na funkcje poznawcze, ale również na pewne aspekty zachowania. W części przypadków można mówić o korzystnym efekcie terapeutycznym utrzymującym się przez dłuższy czas [15]. Podobnie memantyna, która jest zarejestrowana w leczeniu umiarkowanych i nasilonych postaci AD wykazuje w kontrolowanych badaniach skuteczność w stosunku do szeregu objawów chorobowych [16]. Podkreśla się również jej znaczenie w spowalnianiu klinicznej manifestacji progresji objawów choroby oraz redukcji niektórych tzw. objawów neuropsychiatrycznych, towarzyszących otępieniu, w tym szczególnie uciążliwej dla otoczenia pobudzenia i agresji [17].

Kierunki poszukiwań nowych metod farmakologicznych

Fakt, że przez okres ponad dwudziestu pięciu lat nie zostały zarejestrowane do stosowania w AD nowe cząsteczki, nie oznacza braku badań w tym okresie. Wręcz przeciwnie — badania poświęcone chorobie Alzheimera stanowią obecnie priorytet w działalności naukowej większości rozwiniętych państw. Przykładowo Senat Stanów Zjednoczonych na badania w tej dziedzinie w 2019 roku przeznaczył 2,34 mld dolarów [18].

Do tego należy dodać zbliżone wydatki ze strony instytucji pozarządowych i naturalnie imponujące sumy przeznaczane przez firmy farmaceutyczne zarówno na badania podstawowe, jak i kolejne fazy badań klinicznych. Szacuje się, że jedynie wynagrodzenie dla firm CRO (*contract research organization*) jest liczone w miliardach dolarów [19].

Nawet w obszernym opracowaniu zabrakłoby miejsca na przedstawienie wszystkich badanych preparatów. Spektrum badań sięgało od agonistów i antagonistów receptorów neuroprzekazników, poprzez wiele elementów zaangażowanych w tak zwaną kaskadę amyloidową, czynniki mające wpływ na fosforylację i usuwanie białka tau, środki przeciwzapalne i immunomodulacyjne, po wiele produktów naturalnych. Wiele nowych kierunków badań zdawało zwiastować istotny przełom w leczeniu AD [20]. Niestety, żadna z prób nie przyniosła zadowalających wyników i kończyły się bądź przedwcześnie z uwagi na zdarzenia niepożądane, albo nie uzyskały widocznego efektu klinicznego [21]. Spośród ważniejszych projektów realizowanych w ostatnim okresie należy wymienić badania dotyczące inhibitorów β -sekreazy amyloidu (BACE, *beta-site APP cleaving enzyme*). Beta-sekreaza jest enzymem, który powoduje fragmentację białka prekursorowego amyloidu, co stanowi wstępny etap powstawania β -amyloidu. Modulacja aktywności tego czynnika wydawała się jedną z najbardziej obiecujących strategii terapeutycznych. W badaniach na zwierzętach inhibicja BACE powodowała widoczną redukcję łańcuchów $A\beta$ oraz powstawania płytek starczych, ponadto w testach uzyskiwano lepsze wyniki w ocenie funkcji poznawczych [22]. Pomimo bardzo obiecujących perspektyw opartych na badaniach podstawowych i przedklinicznych analiza wyników badań klinicznych w łagodnych i umiarkowanych postaciach AD z zastosowaniem verubecestatu (inhibitora BACE) dowodzi, że środek ten jest nieefektywny w spowalnianiu progresji zaburzeń poznawczych [23].

Ten sam środek zastosowany w prodromalnych stanach AD spowodował nawet pogorszenie stanu klinicznego, a dodatkowo znacząco zwiększył częstość występowania działań niepożądanych [24]. Pocieszający pozostaje fakt, że wywołanie niezamierzonego pogorszenia w obrazie klinicznym, może, choć oczywiście wcale nie musi, wskazywać, że jego działanie istotnie dotyczy ważnych dla otępienia mechanizmów. Podobnie zastosowanie innych inhibitorów BACE (atabecestatu oraz LY3202626) spowodowały wzrost działań niepożądanych, a w przypadku pierwszego z nich podobnie jak to było z verubecestatem, doszło do pogorszenia funkcji poznawczych [25]. Ponownie duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem pewnych form szczepionki przeciwko neurotoksycznemu formom $A\beta$ (*beta-amyloid peptide* [A β]). Jest to powrót do koncepcji rozwijanych na podstawie badań z końca lat dziewięćdziesiątych, w których wykazano, że tego rodzaju działanie powoduje w modelu zwierzęcym redukcję $A\beta$ w mózgowiu z towarzyszącą poprawą w zakresie zadań oceniających funkcje pamięci [26]. Pomimo początkowego entuzjazmu towarzyszącego badaniom

u ludzi trzeba je było przerwać z uwagi na przypadki zapalenia mózgu wywołane cytotoksycznymi komórkami T [27]. Po kilku latach przerwy ponownie podjęto temat, tym razem z użyciem syntetycznych peptydów, które mają na celu wzbudzenie produkcji endogennych przeciwciał przeciwko patologicznemu A β , dzięki czemu unika się burzliwej odpowiedzi ze strony komórek T [28]. Badania są w toku i na ostateczne wyniki trzeba jeszcze poczekać.

Z dość interesujących kierunków badań można jeszcze wymienić próby wymiany osocza, mające na celu zmniejszenia w nim zawartości A β . O ile pacjenci z łagodnymi postaciami choroby nie wykazali zmian, to metoda ta w przypadku umiarkowanego nasilenia zaburzeń przyniosła wyraźne spowolnienie progresji zaburzeń [25]. Z obserwacji zmian metabolicznych towarzyszących różnym etapom pojawiania się zmian zwyrodnieniowych wywodzi się koncepcja zastosowania insuliny jako kolejnej doświadczalnej strategii terapeutycznej w AD [29]. Donosowemu podaniu insuliny, co jest związane ze wzrostem jej stężenia w centralnym układzie nerwowym, ma towarzyszyć poprawa pamięci oraz innych funkcji poznawczych [30]. Wprawdzie próby stosowania leków przeciwzapalnych nie przyniosły, jak dotąd, oczekiwanych wyników [31, 32], procesy immunologiczne i zapalne nadal wzbudzają jednak duże zainteresowanie jako potencjalne obszary działania leczniczego. W dużej mierze wynika to z obserwacji wyraźniej mniejszej częstości AD u osób z niektórymi chorobami, szczególnie z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zakłada się, że produkcja cytokin przez system immunologiczny może mieć działanie neuroprotektoryjne. Podanie zwierzętom doświadczalnym (transgeniczne AD myszy) czynnika stymulującego produkcję granulocytów i makrofagów powodowało zarówno redukcję złogów amyloidu jak i zahamowanie tempa pogarszania się funkcji poznawczych [25]. Próby stosowania tak zwanych związków naturalnych w leczeniu AD mają bogatą historię. Były oparte głównie na spostrzeżeniach wynikających z badań epidemiologicznych, w których powiązано fakt spożycia pewnych substancji z mniejszym lub większym ryzykiem wystąpienia otępień, w tym otępień typu Alzheimera. Próbom klinicznym poddano dziesiątki związków, bez przełomowych rezultatów [33, 34]. Szczególne nadzieje wiązano ze związkami z grupy polifenoli występujących w wielu owocach i warzywach oraz w produktach ich przemiany (w tym np. w winie). Dużo uwagi poświęcono zwłaszcza resweratrolowi (z grupy stylbenów), któremu przypisuje się efekt antyoksydacyjny, przeciwzapalny, zmniejszający ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworowych [35, 36]. Z czasem zaczęto temu związkowi przypisy-

wać nie tylko działanie prokognitywne, ale też możliwy wpływ na tempo procesów starzenia się organizmu [37]. Niestety w badaniach interwencyjnych, w odniesieniu do stilbenów czy, szerzej, grupy polifenoli pozytywne wyniki, jakie uzyskano, odnosiły się głównie do poprawy pamięci krótkotrwałej. Brakuje natomiast przekonujących dowodów na uzyskanie długotrwałej poprawy albo istotnego spowolnienia procesu prowadzącego do deterioracji poznawczej [38, 39]. Obecnie przedmiotem zainteresowania jest oligosacharyd ekstrahowany z organizmów morskich, któremu w badaniach nadano symbol GV-971. Ma on wykazywać działanie hamujące koncentrację β -amyloidu oraz redukcję czynników zapalnych w układzie nerwowym. Ponadto, przypisuje się mu wpływ na powiązania mikrobiomu z mózgowiem [40].

Pomimo zaangażowania imponujących środków w poszukiwanie metod leczenia AD zmieniających przebieg schorzenia, nie uzyskano zadowalających wyników. Powszechnie poszukuje się przyczyn takiego stanu rzeczy, najczęściej wskazując na niewłaściwy dobór badanych do prób klinicznych. Różnicowanie choroby AD z innymi postaciami otępień nie zawsze jest proste, a co istotne, u podłoża różnych demencji mogą leżeć odmienne mechanizmy patogenetyczne. Trudno jest na przykład zróżnicować skroniową postać otępienia czołowo-skroniowego od AD, a u podłoża tej pierwszej leży tautopatia, podczas gdy AD zaliczane jest do amyloidopatii. Procesy zwyrodnieniowe rozpoczynają się wiele lat, jeżeli nie dziesięcioleci, przed klinicznym początkiem otępienia, podczas gdy badanie jest zwykle ograniczone do kilkudziesięciu, a niekiedy nawet kilkunastu tygodni. Czas ekspozycji na oceniany związek może też być przyczyną różnic uzyskiwanych w badaniach na modelu zwierzęcym (optymistyczne wyniki) i na ludziach (wyniki negatywne). Uchodzi często uwadze, że długość życia człowieka jest niewspółmierna do długości życia na przykład myszy, której również metabolizm jest o wiele szybszy. Okres kilku tygodni może być wystarczający dla wykazania wpływu neurobiologicznego u gryzonia, ale jest zbyt krótki dla człowieka. Z długością czasu ekspozycji wiąże się też zapewne niepowodzenia w stosowaniu wielu związków naturalnie występujących w diecie, którym przypisano działanie protekcyjne w stosunku do AD. Podstawowa przyczyna dotychczasowych niepowodzeń może mieć swoje źródło w wieloprzyczynowości i wielotorowości mechanizmów patologicznych leżących u podstaw procesów neurozwyrodnieniowych [41]. Biorąc pod uwagę liczbę postulowanych czynników mających mieć znaczenie dla procesów otępiennych, dużą niejednorodność obrazu klinicznego, niespecyficzność parametrów neurobiologicznych oraz znaczne zróżnicowanie stopnia progresji zaburzeń poznawczych wątpliwe

jest aby było to jednorodne schorzenie, rozumiane jako jednostka nozologiczna. Wobec tego trudno oczekiwać, że konkretny związek będzie skuteczny u wszystkich, czy chociażby większości poddanych badaniu. Trudno też nie zwrócić uwagi, że znaczna większość badań klinicznych, przynajmniej jeżeli mowa o poważnych, wielośrodkowych projektach odwołuje się w postulowanej strategii terapeutycznej do kaskady amyloidowej. Tymczasem markery amyloidozy nie są specyficzne dla AD, co więcej już od dawna wiadomo, że ściślej korelują z nasileniem zaburzeń poznawczych nie złogi A β , tylko skupiska splątków neurofibrylarnych [42].

Łączne stosowanie AChEIs i memantyny

Niesatysfakcjonująca skuteczność obecnie stosowanych środków farmakologicznych z jednej strony i brak realnej perspektywy pojawienia się na rynku nowych preparatów w najbliższym czasie z drugiej — skłania do bardziej dogłębnej analizy działania zarówno AChEIs, jak i memantyny. W tym celu należy przede wszystkim poszukać odpowiedzi na pytanie, dlaczego skuteczność obecnie dostępnych środków jest znacznie ograniczona. W tym miejscu trzeba krytycznie odnieść się do leżącej u podstaw stosowania AChEIs oraz memantyny paradygmatu *one molecule-one target*. Tymczasem czynności poznawcze są rezultatem złożonego połączenia efektu aktywności wielu układów neurotransmisyjnych. Istnieje wystarczająco dużo dowodów wskazujących na połączenie aktywności acetylocholinergicznego z dopaminergiczną, noradrenergiczną i glutaminianergiczną w regulacji procesów uwagi, pamięci i uczenia się [43, 44]. Już we wczesnych okresach neurodegeneracji w przebiegu AD dochodzi do uszkodzenia między innymi takich struktur, jak miejsce sinawe, jądro szwu oraz struktur neuronalnych śródmózgowia, co z kolei upośledza syntezę noradrenaliny, serotoniny oraz dopaminy [45]. Trudno wobec tego oczekiwać, że oddziaływanie wyłącznie na układ acetylocholinergiczny przyniesie spektakularny wynik, może najwyżej przynieść ograniczony do niektórych funkcji efekt, co w pełni potwierdza praktyka kliniczna. Sensowne wydaje się jednak pytanie, dlaczego AChEIs wywierają jakikolwiek efekt, skoro funkcje poznawcze są uwarunkowane wieloma układami neurotransmisyjnymi. Okazuje się jednak, że podanie AChEIs nie ogranicza się wyłącznie do podniesienia stężenia acetylcholine, ale równocześnie znacząco zwiększają ekspresję receptora $\alpha 7$ nACh w korze przedczołowej i hipokampie [46–48]. Ponadto oddziałują na niektóre podtypy receptorów nikotynowych, co w połączeniu z efektem wywieranym na $\alpha 7$ nACh powoduje uwolnienie noradrenaliny, dopaminy oraz glutaminy [49]. Oczywiście nie rekompensuje to całkowicie strat w obrocie neurotransmisyjnym wywoła-

nych toczącym się już procesem zwyrodnieniowym. Dlatego w farmakoterapii AD pojawił się postulat łącznego stosowania środków działających na różne elementy zaangażowane w mechanizmy chorobowe. Koncepcja tak zwanych *multi-target-directed-ligands* (MTDLs) zakłada na przykład stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy łącznie ze związkami o działaniu antyoksydacyjnym albo przeciwzapalnym. Niestety, dotychczasowe próby kliniczne nie przyniosły spektakularnych wyników [50]. Najczęściej jakikolwiek zanotowany efekt wiązano z działaniem wyłącznie AChEIs. Być może wynika to z faktu, że o ile efekt działania AChEIs jest możliwy do zaobserwowania w relatywnie krótkim okresie, o tyle działanie innych związków dotyczy głębszych mechanizmów leżących u podłoża choroby. Dla ujawnienia ich efektu, jeżeli taki miałby nastąpić, potrzebne jest nie kilkanaście/kilkadziesiąt tygodni, jakie standardowo zakłada się w badaniach klinicznych, ale wiele lat.

O wiele większe znaczenie z praktycznego punktu widzenia ma obecnie strategia polegająca na łącznym stosowaniu AChEIs z memantyną. W badaniach zapoczątkowanych wkrótce po wprowadzeniu memantyny i kontynuowanych do chwili obecnej wykazano korzystny efekt łącznego stosowania obu klas leków [51, 52]. Lepszy efekt dotyczy zarówno ściśle funkcji poznawczych, jak i funkcjonowania oraz zachowania chorych z AD, między innymi poprzez redukcję zachowań agresywnych i impulsywnych w porównaniu z monoterapią AChEIs [53]. Nie należy jednak i pomijać faktu, że nie wszystkie wyniki badań udowodniły korzystny efekt terapii łącznej [54]. Zasadniczo jednak badania wskazujące na lepszy efekt terapeutyczny łącznego stosowania AChEIs i memantyny są w zdecydowanej większości [55]. Szczególnie wartościowe jest spostrzeżenie, że terapia łączna wywiera bardziej długotrwały efekt, obserwowany nawet przez kilka lat [51]. Potwierdzeniem tego jest późniejsza konieczność umieszczenia w ośrodku opiekuńczym tych osób z AD, które były poddane terapii skojarzonej [52]. Brakuje danych wskazujących na gorszy profil bezpieczeństwa w wypadku łącznego stosowania memantyny i inhibitorów acetylocholinesterazy. Zarówno wyniki badań wśród zdrowych, jak i chorych na AD wykazały brak interakcji pomiędzy memantyną, a każdym ze stosowanych AChEIs [56]. Liczne wyniki badań kontrolowanych potwierdzają dobrą tolerancję leczenia skojarzonego [55]. Wskazano na podobną częstość występowania objawów ubocznych u leczonych donepezilem i memantyną jak w grupie stosującej wyłącznie donepezil z placebo [57]. Pewne korzyści kliniczne wynikające z łącznego stosowania AChEIs i memantyny znajdują uzasadnienie w badaniach podstawowych, które między innymi wykazały wzajemną

kooperację acetylocholinę i glutaminianu w modulowaniu procesów uczenia się. Zakończenia włókien nerwowych glutaminianergicznych w korze czołowej posiadają między innymi receptory $\alpha 7$ nACh [58], o których była już poprzednio mowa. Ponadto modulacyjny wpływ na nikotynowe receptory cholinergiczne łagodzi glutaminianergiczną nadaktywność, która może przyczyniać się do niszczenia komórek nerwowych [59].

Na podstawie dotychczasowych wyników badań niektórzy wskazują na połączenie AChEIs i memantyny jako optymalną metodę leczenia w przypadku umiarkowanych i nasilonych form AD [60]. Dołączenie memantyny do terapii AChEIs zdaniem innych jest jak najbardziej wskazane z chwilą, kiedy nasilenie choroby zmienia się z lekkiego na umiarkowane [55, 61].

Postulowane działanie neuroprotektoryjne AChEIs i memantyny

Zasadnicze znaczenie ma pytanie, czy aktualnie dostępne na rynku środki zarejestrowane do stosowania w AD wpływają na procesy neurodegeneracyjne będące przyczyną choroby. W poprzednich latach nawet takie efekty ich stosowania, jak dłuższe samodzielne funkcjonowanie, tłumaczono wymuszoną farmakologicznie zwiększoną stymulacją neuroprzekątności. Tymczasem wyniki nowszych badań sugerują, że zarówno AChEIs, jak i memantyna mogą wywierać pewne efekty neuroprotektoryjne poprzez redukcję procesów prowadzących do śmierci neuronów, co powoduje spowolnienie postępu choroby [62]. W przypadku AChEIs kluczową rolę przypisuje się podtypowi $\alpha 7$ postsynaptycznego receptora nikotynowego. Ma on odgrywać istotną rolę zarówno w modulacji nasilenia objawów poznawczych, jak i wpły-

wie na procesy neurodegeneracyjne [63]. Ponadto stymulacja receptorów nikotynowych ma stanowić, według niektórych danych, czynnik protekcyjny przeciwko toksycznemu wpływowi agregatów A β na komórkę [64]. Z badań doświadczalnych może wynikać, że efekt AChEIs nie ogranicza się jedynie do wpływu na stężenie acetylocholinę, ale może też dotyczyć syntezy β -amyloidu oraz bezpośrednio modulować czynniki przyczyniające się do śmierci neuronu, takie jak glutaminianergiczna nadaktywność, zmiany mitochondrialne oraz produkcja wolnych rodników i stres oksydacyjny [62]. Istnieją również obserwacje wskazujące na neuroprotektoryjne znaczenie memantyny poprzez modyfikowanie procesów apoptozy [65] oraz poprzez przyspieszenie procesu usuwania z neuronów uszkodzonych mitochondriów, co przedłuża żywotność komórki [66].

W tym z konieczności ograniczonym opracowaniu zwrócono uwagę na obecne możliwości farmakologicznego oddziaływania na funkcje poznawcze u chorych z AD. Pominęto całkowicie możliwości leczenia wielu objawów, nazywanych ogólnie pozapoznawczymi lub neuropsychiatrycznymi, jak zaburzenia nastroju, lęk, pobudzenie, zaburzenia snu i szereg innych. Niekiedy te objawy „towarzyszące” stanowią większy problem w opiece nad osobami otyłymi niż pogarszająca się sprawność poznawcza. Większość objawów neuropsychiatrycznych jest przynajmniej częściowo podatna na oddziaływanie lecznicze. Wypada też zauważyć, że obecnie coraz więcej zainteresowania wzbudzają inne, pozafarmakologiczne metody oddziaływania. Można wymienić na przykład przezczaszkową stymulację magnetyczną czy różne formy aktywizacji poznawczej (*biofeedback*, trening kognitywny, różne formy aktywności fizycznej).

Streszczenie

Obecnie liczbę osób z chorobą Alzheimera (AD) na świecie szacuje się na 46 milionów. Istnieje pilna potrzeba opracowania metod terapeutycznych hamujących lub przynajmniej spowalniających postępujące zaburzenia poznawcze w AD. W ciągu ostatnich dekad badaniom poddano wiele różnorodnych środków. Największe nadzieje wiązano z inhibitorami β -sekreazy, immunologicznymi metodami skierowanymi przeciwko A β , przeciwutleniaczami, lekami przeciwzapalnymi oraz wieloma produktami naturalnymi. Pomimo wielkich wysiłków poniesionych przy próbie opracowania skuteczniejszych metod terapii AD, dotychczasowe zakończyły się niepowodzeniem. Badane substancje nie wpływały pozytywnie na funkcje poznawcze lub badania należało przerwać z uwagi na zdarzenia niepożądane. Obecna terapia AD jest nadal oparta na inhibitorach acetylocholinesterazy i na antagoniście receptora NMDA — memantynie, środkach wprowadzonych do kliniki na przełomie wieków. Pomimo krytycznych opinii co do skuteczności inhibitorów acetylocholinę oraz memantyny, faktem jest, że środki te wpływają pozytywnie na funkcje poznawcze u osób chorych. Skojarzona terapia może wiązać się z lepszym efektem terapeutycznym z powodu odmiennego mechanizmu działania memantyny i AChEIs. Ponadto w badaniach przedklinicznych zwrócono uwagę na możliwe działanie neuroprotektoryjne zarówno memantyny jak i AChEIs.

Psychiatria 2020; 17, 2: 87–94

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera farmakoterapia, current trends

Piśmiennictwo:

- https://www.alz.co.uk/research/statistics.
- Hurd MD, Martorell P, Langa K, et al. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1326–1334, doi: [10.1056/NEJMsat1204629](#), indexed in Pubmed: [23550670](#).
- Martorana A, Esposito Z, Koch G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease? *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16(4): 235–245, doi: [10.1111/j.1755-5949.2010.00175.x](#), indexed in Pubmed: [20560995](#).
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982; 217(4558): 408–414, doi: [10.1126/science.7046051](#), indexed in Pubmed: [7046051](#).
- Fariss MW, Mumaw VR, Walton LP. Tetrahydroaminoacridine-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 1996; 10(4): 383–393, doi: [10.1016/0887-2333\(96\)00034-3](#), indexed in Pubmed: [20650219](#).
- Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(4): 37, doi: [10.1186/alzrt269](#), indexed in Pubmed: [25024750](#).
- Ondrejčák T, Klyubin I, Hu NW, et al. Alzheimer's disease amyloid beta-protein and synaptic function. *Neuromolecular Med*. 2010; 12(1): 13–26, doi: [10.1007/s12017-009-8091-0](#), indexed in Pubmed: [19757208](#).
- Doddy RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56(9): 1154–1166, doi: [10.1212/wnl.56.9.1154](#), indexed in Pubmed: [11342679](#).
- O'Regan J, Lancôt KL, Mazereeuw G, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003; 169(6): 557–564, indexed in Pubmed: [12975222](#).
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Appraisal consultation document: Alzheimer's disease — Donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. London: NICE; 2006. <http://www.nice.org.uk/page>.
- Iliffe S. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and drug treatment for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2007; 21(3): 177–184, doi: [10.2165/00023210-200721030-00001](#), indexed in Pubmed: [17338591](#).
- Birks JS, Harvey RJ, Birks JS, et al. Tacrine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 7(2): CD000202–369, doi: [10.1002/14651858.CD000202](#), indexed in Pubmed: [10796507](#).
- Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(5): 459–464, doi: [10.1002/gps.1341](#), indexed in Pubmed: [15852444](#).
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(8): 704–715, doi: [10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83](#), indexed in Pubmed: [16861375](#).
- Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, et al. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 2009; 1(2): 7, doi: [10.1186/alzrt7](#), indexed in Pubmed: [19845950](#).
- Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(1): 20–27, doi: [10.1159/000102568](#), indexed in Pubmed: [17496417](#).
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(3): 341–348, doi: [10.4088/jcp.v69n0302](#), indexed in Pubmed: [18294023](#).
- <https://www.alzforum.org/news/community-news/senate-approves-234-billion-budget-alzheimers-research>.
- Cummings J, Reynders R, Zhong K. Globalization of Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Res Ther*. 2011; 3(4): 24, doi: [10.1186/alzrt86](#), indexed in Pubmed: [21861855](#).
- Młynarczyk R, Bochoń B, Piontek A, et al. Choroba Alzheimer — nowe strategie leczenia. *Psychiatria*. 2016; 13(4): 210–214.
- Elmaleh DR, Farlow MR, Conti PS, et al. Developing Effective Alzheimer's Disease Therapies: Clinical Experience and Future Directions. *J Alzheimers Dis*. 2019; 71(3): 715–732, doi: [10.3233/JAD-190507](#), indexed in Pubmed: [31476157](#).
- Hu X, Das B, Hou H, et al. BACE1 deletion in the adult mouse reverses preformed amyloid deposition and improves cognitive functions. *J Exp Med*. 2018; 215(3): 927–940, doi: [10.1084/jem.20171831](#), indexed in Pubmed: [29444819](#).
- Egan MF, Mukai Y, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018; 378(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1706441](#), indexed in Pubmed: [29719179](#).
- Egan MF, Voss T, Mukai Y, et al. Results from the APECS trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018; 5: S1.
- Vellas B, Bain LJ, Touchon J, et al. Advancing Alzheimer's Disease Treatment: Lessons from CTAD 2018. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019; 6(3): 198–203, doi: [10.14283/jpad.2019.11](#), indexed in Pubmed: [31062835](#).
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; 400(6740): 173–177, doi: [10.1038/22124](#), indexed in Pubmed: [10408445](#).
- Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature*. 2002; 415(6871): 462, doi: [10.1038/415462a](#), indexed in Pubmed: [11823817](#).
- Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, et al. UB-311, a novel UBTh amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017; 3(2): 262–272, doi: [10.1016/j.trci.2017.03.005](#), indexed in Pubmed: [29067332](#).
- De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(6): 1971–1976, doi: [10.1073/pnas.0809158106](#), indexed in Pubmed: [19188609](#).
- Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis*. 2008; 13(3): 323–331, doi: [10.3233/jad-2008-13309](#), indexed in Pubmed: [18430999](#).
- Persson T, Popescu BO, Cedazo-Minguez A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail? *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 427318, doi: [10.1155/2014/427318](#), indexed in Pubmed: [24669288](#).
- Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8: 112, doi: [10.3389/fncel.2014.00112](#), indexed in Pubmed: [24795567](#).
- Geldenhuys WJ, Darvesh AS. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current and future trends. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(1): 3–5, doi: [10.1586/14737175.2015.990884](#), indexed in Pubmed: [25481975](#).
- Baker LD, Espeland MA, Rapp SR. Cocoa supplement and multivitamin outcomes study of cognitive function (COSMOS-MIND): Design of a large randomized clinical trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018; 5(suppl_1): S20.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5(6): 493–506, doi: [10.1038/nrd2060](#), indexed in Pubmed: [16732220](#).
- Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Biosci*. 2007; 12: 4839–4854, doi: [10.2741/2432](#), indexed in Pubmed: [17569614](#).
- Blagosklonny MV. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today*. 2007; 12(5-6): 218–224, doi: [10.1016/j.drudis.2007.01.004](#), indexed in Pubmed: [17331886](#).
- Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, et al. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(12): 1364–1371, doi: [10.1093/aje/kwm036](#), indexed in Pubmed: [17369607](#).
- Yusufov M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2017; 127(2): 161–175, doi: [10.3109/00207454.2016.1155572](#), indexed in Pubmed: [26887612](#).
- Xiao S, Zhang Z, Geng M. Phase 3 clinical trial for a novel oligosaccharide targeting multiple A-beta fragments in patients with mild-moderate AD in China *J Prev Alzheimers Dis*. 2018; 5: S10.

41. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12): 1299–1306, doi: [10.1136/jnnp-2015-310548](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548), indexed in Pubmed: [26294005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26294005/).
42. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. 2016; 89(5): 971–982, doi: [10.1016/j.neuron.2016.01.028](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028), indexed in Pubmed: [26938442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938442/).
43. Wisman LAB, Sahin G, Maingay M, et al. Functional convergence of dopaminergic and cholinergic input is critical for hippocampus-dependent working memory. *J Neurosci*. 2008; 28(31): 7797–7807, doi: [10.1523/JNEUROSCI.1885-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1885-08.2008), indexed in Pubmed: [18667612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667612/).
44. Millan MJ, Di Cara B, Dekeyne A, et al. Selective blockade of dopamine D(3) versus D(2) receptors enhances frontocortical cholinergic transmission and social memory in rats: a parallel neurochemical and behavioural analysis. *J Neurochem*. 2007; 100(4): 1047–1061, doi: [10.1111/j.1471-4159.2006.04262.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04262.x), indexed in Pubmed: [17266737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17266737/).
45. Kumar U, Patel SC. Immunohistochemical localization of dopamine receptor subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's disease brain. *Brain Res*. 2007; 1131(1): 187–196, doi: [10.1016/j.brainres.2006.10.049](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.049), indexed in Pubmed: [17182012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182012/).
46. Reid RT, Sabbagh MN. Effects of cholinesterase inhibitors on rat nicotinic receptor levels in vivo and in vitro. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008; 115(10): 1437–1444, doi: [10.1007/s00702-008-0107-7](https://doi.org/10.1007/s00702-008-0107-7), indexed in Pubmed: [18726544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726544/).
47. Kenney JW, Gould TJ. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*. 2008; 38(1): 101–121, doi: [10.1007/s12035-008-8037-9](https://doi.org/10.1007/s12035-008-8037-9), indexed in Pubmed: [18690555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690555/).
48. Placzek AN, Zhang TA, Dani JA. Nicotinic mechanisms influencing synaptic plasticity in the hippocampus. *Acta Pharmacol Sin*. 2009; 30(6): 752–760, doi: [10.1038/aps.2009.39](https://doi.org/10.1038/aps.2009.39), indexed in Pubmed: [19434057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434057/).
49. Shearman E, Rossi S, Szasz B, et al. Changes in cerebral neurotransmitters and metabolites induced by acute donepezil and memantine administrations: a microdialysis study. *Brain Res Bull*. 2006; 69(2): 204–213, doi: [10.1016/j.brainresbull.2005.12.001](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.12.001), indexed in Pubmed: [16533671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533671/).
50. Geldenhuys WJ, Darvesh AS. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current and future trends. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(1): 3–5, doi: [10.1586/14737175.2015.990884](https://doi.org/10.1586/14737175.2015.990884), indexed in Pubmed: [25481975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481975/).
51. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008; 22(3): 209–221, doi: [10.1097/WAD.0b013e31816653bc](https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31816653bc), indexed in Pubmed: [18580597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580597/).
52. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(6): 600–607, doi: [10.1136/jnnp.2008.158964](https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158964), indexed in Pubmed: [19204022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204022/).
53. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006; 67(1): 57–63, doi: [10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1), indexed in Pubmed: [16832078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832078/).
54. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. 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(1): 83–89, doi: [10.2174/156720508783884576](https://doi.org/10.2174/156720508783884576), indexed in Pubmed: [18288936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288936/).
55. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, et al. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2013; 24(3): 358–369, doi: [10.1007/s12640-013-9398-z](https://doi.org/10.1007/s12640-013-9398-z), indexed in Pubmed: [23657927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657927/).
56. Shua-Haim J, Smith J, Picard F, et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(6): 361–374, doi: [10.2165/00044011-200828060-00004](https://doi.org/10.2165/00044011-200828060-00004), indexed in Pubmed: [18479178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18479178/).
57. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5(1): 6, doi: [10.1186/alzrt160](https://doi.org/10.1186/alzrt160), indexed in Pubmed: [23336974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23336974/).
58. Barik J, Wonnacott S. Indirect modulation by alpha7 nicotinic acetylcholine receptors of noradrenaline release in rat hippocampal slices: interaction with glutamate and GABA systems and effect of nicotine withdrawal. *Mol Pharmacol*. 2006; 69(2): 618–628, doi: [10.1124/mol.105.018184](https://doi.org/10.1124/mol.105.018184), indexed in Pubmed: [16269536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16269536/).
59. Geerts H. Indicators of neuroprotection with galantamine. *Brain Res Bull*. 2005; 64(6): 519–524, doi: [10.1016/j.brainresbull.2004.11.002](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.11.002), indexed in Pubmed: [15639548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15639548/).
60. Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011; 28(7): 539–546, doi: [10.2165/11591860-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11591860-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21721598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21721598/).
61. Schmidtke K, Holthoff V, Kressig RW, et al. Combination of Memantine and cholinesterase inhibitors in the treatment of AD. *Neurology News*. 2011; 1: 1–8.
62. Pepeu G, Giovannini MG. Cholinesterase inhibitors and beyond. *Curr Alzheimer Res*. 2009; 6(2): 86–96, doi: [10.2174/156720509787602861](https://doi.org/10.2174/156720509787602861), indexed in Pubmed: [19355843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19355843/).
63. Bencherif M, Lippiello PM. Alpha7 neuronal nicotinic receptors: the missing link to understanding Alzheimer's etiopathology? *Med Hypotheses*. 2010; 74(2): 281–285, doi: [10.1016/j.mehy.2009.09.011](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.09.011), indexed in Pubmed: [19800174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800174/).
64. Zeng HD, Zhang Y, Peng L. Nicotine and amyloid formation. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(3): 248–257, doi: [10.1016/s0006-3223\(00\)01111-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01111-2), indexed in Pubmed: [11230876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11230876/).
65. Karolczak D, Sawicka E, Dorszewska J, et al. Memantine - neuroprotective drug in aging brain. *Pol J Pathol*. 2013; 64(3): 196–203, doi: [10.5114/pjp.2013.38139](https://doi.org/10.5114/pjp.2013.38139), indexed in Pubmed: [24166606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166606/).
66. Hirano K, Fujimaki M, Sasazawa Y, et al. Neuroprotective effects of memantine via enhancement of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 518(1): 161–170, doi: [10.1016/j.bbrc.2019.08.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.025), indexed in Pubmed: [31431260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431260/).