

## Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

ADAM BILIKIEWICZ, LESZEK BIDZAN

### Aktualny stan leczenia choroby Alzheimerera

#### *Current trends in Alzheimer's Disease pharmacotherapy*

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego  
Akademii Medycznej w Gdańsku

#### STRESZCZENIE

W pracy dokonano przeglądu środków farmakologicznych obecnie stosowanych lub mogących mieć zastosowanie w najbliższej przyszłości w leczeniu choroby Alzheimerera.

Obecne strategie terapeutyczne polegają na stosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, riwastygmina), które stabilizują poziom neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej oraz antagonisty receptora NMDA – memantyny.

Obecna terapia choroby Alzheimerera polega na działaniu objawowym i przynosi jedynie ograniczone klinicznie wyniki, a stosowane środki nie wpływają na mechanizmy procesu chorobowego.

W trakcie badań klinicznych znajduje się wiele środków o potencjalnym wpływie na proces chorobowy. Szczególną uwagę poświęca się oddziaływaniu na złogi Abeta, białko tau oraz mechanizmom oksydacyjnym i zapalnym zaangażowanym w proces chorobowy.

Dotychczasowe wyniki dają nadzieję na wprowadzenie w ciągu najbliższych lat leków znacznie skuteczniej wpływających na proces chorobowy.

#### SUMMARY

We analyzed pharmacological means which are currently in use of Alzheimer's disease and those which may soon come in use.

Current treatments include the acetylcholine esterase inhibitors (eg, donepezil hydrochloride, galantamine hydrobromide and rivastigmine tartrate), which stabilize the neurotransmitter acetylcholine in the synaptic cleft, and the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist memantine, which counteracts the deleterious effects of high brain concentrations of the excitatory amino acid, glutamate.

Unfortunately current symptomatic treatments of AD are of limited benefit, as they are not directed at the underlying biological basis of the disease.

Many new drugs are currently in clinical trials. The experiments with *drugs* targeting  $A\beta$  pathology, targeting tau pathology or targeting oxidation and inflammation will may ultimately lead to tailored treatment strategies.

It is hoped that new drugs will enter the market within the following years to effectively treat patients with Alzheimer's disease.

---

**Słowa kluczowe:** Choroba Alzheimerera, farmakoterapia

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

---

Od kilku lat trudno mówić o znaczącym postępie w terapii choroby Alzheimera. Nadal w standardach postępowania dominują inhibitory acetylocholinestery oraz memantyna, wprowadzone do leczenia jeszcze w latach dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku. Niemniej jednak okres, w którym środki te są stosowane na szeroką skalę umożliwia postawienie bardziej wyważonej oceny w odniesieniu zarówno do ich efektywności, jak i bezpieczeństwa. Na polskim rynku są dostępne inhibitory acetylocholinestery: donepezyl, galantamina i riwastigmina, które utrzymują poziom acetylocholino w szczeliny międzysynaptycznej oraz antagonistę receptora NMDA memantyna.

## INHIBITORY ACETYLOCHOLINESTERAZY

Inhibitory acetylocholinestery niewątpliwie należą obecnie do najbardziej znanych i najczęściej akceptowanych środków stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera (Alzheimer's Disease – AD). (2) Zastosowanie w praktyce znalazły cztery inhibitory.

Takryna była pierwszym inhibitorem acetylocholinestery zarejestrowanym przez FDA (Food and Drug Administration) jako lek w AD. Z uwagi na istotne objawy uboczne i powikłania, przede wszystkim hepatotoksyczność, lek nie jest stosowany w Europie. Pozostałe trzy inhibitory acetylocholinestery: donepezyl, riwastigmina oraz galantamina charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa. W szeregu badań klinicznych kontrolowanych placebo, opartych na podwójnie ślepej próbie, wykazano wyższość IChE w odniesieniu do placebo. Początkowy entuzjazm jaki towarzyszył wprowadzaniu IChE na rynek w ciągu ostatnich lat znacznie jednak zmalał.

Obecnie można dojść do przekonania, że ich efekt w odniesieniu do funkcji poznawczych sprowadza się do przejściowego spowolnienia procesu, jednak nie u wszystkich leczonych. Faktem jednak jest, że w kilku badaniach opartych na podwójnie ślepej próbie, kontrolowanej placebo (RCT – Randomized Clinical Trial) wykazano matematycznie wyższość czynnych form leku nad placebo (21, 22).

Z uwagi na charakter procesu szczególnie cenne są badania oparte na długotrwałej próbie, do których można zaliczyć opublikowane w 2004 r. badania poświęcone wielomiesięcznemu stosowaniu donepezylu (dawka 5 lub 10 mg na dobę) w grupie 486 pacjentów przez możliwie jak najdłuższy okres. Przy czym za kryteria oceny nie przyjęto jak w większości badań ocenę metryczną uzyskaną w jednej ze skal ocenia-

jących funkcje poznawcze (zwykle stosuje się skalę ADAS-kog). Kryterium porównującym grupy leczone substancją czynną (5 mg lub 10 mg) i placebo był fakt instytucjonalizacji pacjenta lub też wyraźne upośledzenie w funkcjonowaniu (dość precyzyjnie zdefiniowane w oparciu o Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)). Wyniki nie potwierdziły skuteczności leku. Nie uzyskano znamiennych różnic pomiędzy donepezylem (5 lub 10 mg) a placebo, zarówno w odniesieniu do pierwszorzędnymi dla badania kryteriów (instytucjonalizacja lub pogorszenie funkcjonowania), jak również w stosunku do dodatkowych zmiennych ocenianych w badaniu: zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych, zaburzeń psychopatologicznych u opiekunów, kosztów leczenia i opieki, objawów ubocznych oraz śmiertelności. (6)

W raporcie przygotowanym przez AAN (American Academy of Neurology) dostrzeżono wprawdzie korzyści wynikające ze stosowania IChE, ale efekt uznano za niewielki. (9)

Z podsumowania szeregu badań, wykonanych zgodnie z obowiązującą metodologią (podwójnie ślepa próba, kontrola placebo), może wynikać, że czynna substancja przewyższa efekt uzyskany w grupach placebo zaledwie o ok. 10% (15). Terapia IChE w stosunku do placebo przynosi różnicę zaledwie kilku punktów w powszechnie stosowanej w badaniach klinicznych skali ADAS kog, której zakres wynosi 0 (bez zaburzeń) – 70 punktów. Oznacza to, że stosowanie substancji czynnej w istocie przynosi efekt jedynie w pojęciu matematycznym, niekoniecznie natomiast klinicznym. Przeprowadzone w ostatnim okresie czasu kilka badań finansowanych ze źródeł rządowych wskazują na bardzo ograniczony efekt IChE w odniesieniu do oceny jakości życia, zarówno chorych jak i ich opiekunów, oraz wpływu na instytucjonalizację. IChE (riwastigmina, donepezyl oraz galantamina) nie uzyskały rekomendacji, np. NICE committee (National Institute for Clinical Excellence) do stosowania w ogóle od przypadków łagodnych do umiarkowanych chA; zwrócono natomiast uwagę na konieczność identyfikacji pewnych grup pacjentów, u których odpowiedź będzie rzeczywiście korzystna (13, 18).

Osobnym problemem jest stosowanie IChE u osób z otępieniem typu Alzheimera, ale ze współistniejącymi czynnikami naczyniowymi. Jest to o tyle ważne, że w praktyce prawdopodobnie znaczna część (jeżeli nie większość) osób z AD wykazuje również pewną patologię naczyniową. W ostatnich latach pojawiło się wiele sugestii wskazujących na korzystny efekt działania IChE u tej kategorii chorych. Opublikowano kilka badań klinicznych, w których w odniesieniu do

riwastygminy i galantaminy obserwowano korzystny efekt kliniczny (14, 10). Natomiast w dwóch badaniach poświęconych zastosowaniu donepezilu u pacjentów z demencją z czynnikami naczyniowymi uzyskano nieznaczny efekt (4, 27).

Istotną trudnością w przenoszeniu wyników badań RCTs jest i to, że oparte są one na selekcjonowanych grupach chorych. Za przykład może posłużyć wymóg włączania pacjentów wyłącznie z ustabilizowanymi schorzeniami towarzyszącymi (cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca), co jest zupełnie różne od praktyki klinicznej.

Dobrym podsumowaniem badań dotyczących zastosowania IAChE w chorobie Alzheimera jest najnowszy przegląd literatury dokonany przez Birksa (2006). Wskazano tam, że wszystkie trzy inhibitory (donepezil, riwastygmina, galantamina) wykazują pewien efekt w chorobie Alzheimera. Brak jest danych, że wpływają w istotny sposób na aspekty społeczne choroby, w tym nie redukują kosztów finansowych choroby. Nie ma obecnie możliwości identyfikacji osób przed rozpoczęciem leczenia, u których uzyska się pozytywną odpowiedź terapeutyczną IAChE. Pomimo pewnych różnic w mechanizmach działania poszczególnych IAChE nie ma podstaw do twierdzenia, że którykolwiek z nich jest skuteczniejszy. Wydaje się, że galantamina oraz riwastygmina wykazują nieco więcej działań ubocznych w porównaniu z donepezilem, ale jak konkluduje autor, może to być związane z wymogiem powolnego zwiększania dawki, co nie zawsze jest stosowane (5).

## MEMANTYNA

Istnieje kilka randomizowanych badań, w których porównując memantynę do innych metod terapii (zwykle inhibitorów acetylocholinesterazy) lub do placebo wykazano spowolnienie postępu zaburzeń otępiennych w ocenie zarówno globalnego deficytu poznawczego, codziennego funkcjonowania, jak i niektórych objawów tzw. pozapoznawczych (11).

Ocenę wpływu memantyny na przebieg procesu otępiennego w ostatnim okresie przeprowadzono w dwóch badaniach opartych na dużej populacji pacjentów. W pierwszym z tych badań oceny dokonano w oparciu o badanie 252 pacjentów, jednak na podkreślenie zasługuje raczej to, że do pierwszorzędowych mierników oceny skuteczności zaliczono skalę Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) oraz skalę Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living

Inventory modified for severe dementia (ADCS-ADL-sev). Przyjęcie takiej metodologii oznacza odejście od standardu opierania oceny efektywności na wybranych funkcjach psychicznych, na rzecz ogólnej oceny klinicznej i oceny stopnia funkcjonowania pacjenta, co jest bliższe używanej w praktyce definicji poprawy. Również godne podkreślenia jest uwzględnienie w analizie statystycznej osób, które nie ukończyły przewidywanego protokołem okresu badania. Badanie trwające 28 tygodni ukończyło 181 osób, co pośrednio świadczy o dobrej tolerancji leku. W ocenie obydwoma pierwszorzędowymi skalami lepsze wyniki zanotowano w grupie leczonej substancją czynną (20 mg memantyny) (20).

W innym badaniu dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa memantyny, jako leku dodanego do wcześniejszej, ustabilizowanej terapii IAChE (donepezil). Z liczby 404 pacjentów włączonych do badania 322 ukończyło badanie, w którym za główne kryteria poprawy przyjęto wyniki w skalach Severe Impairment Battery (SIB) (ocena funkcji poznawczych) oraz Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL19). Uzyskane wyniki przemawiają na korzyść memantyny (dodanej do donepezilu) chociaż, a dotyczy to praktycznie wszystkich badań kontrolowanych placebo w przebiegu AD, różnice mają charakter bardziej matematyczny niż kliniczny. Przykładowo wynik w skali ADCS-ADL19 wyniósł -2 pkt. dla memantyny i -3,4 pkt. dla placebo (różnica pomiędzy wynikiem wyjściowym a końcowym) przy zakresie skali 0-54 pkt. (26) Problem dodawania memantyny do wcześniej stosowanych IAChE podjęto też w badaniu, w którym początkowo włączono riwastygminę u pacjentów, u których nie notowano pozytywnej odpowiedzi po leczeniu donepezilem lub galantaminą. W dalszym etapie u osób, które nie zareagowały w ciągu 16 tygodni na riwastygminę (3-12 mg) dołączono memantynę (5-12 mg na okres 12 tygodni). Łączona terapia pozwoliła uzyskać lepszy efekt terapeutyczny (78% pacjentów zdefiniowano jako reagujących na leczenie wobec 46% leczonych wyłącznie riwastygminą) (7).

Memantyna uważana była (taką uzyskała rejestrację w większości państw) za lek zalecany w umiarkowanych aż do ciężkich postaci AD, tymczasem w ciągu ostatnich lat ukazały się prace, które wskazują na korzystne działanie memantyny również w łagodnych stanach. Jako przykład można zacytować pracę Peskinda (19) opartą na 24 tygodniowej obserwacji 403 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym otępieniem, w której wykazano korzystny wpływ dawki 20 mg na dobę.

Ciekawym spostrzeżeniem wpływającym z pracy Gauthier i wsp. (11) jest korzystny wpływ memantyny

na szczególnie dokuczliwe dla otoczenia pacjenta objawy: zachowania agresywne oraz pobudzenie. Dzięki powyższemu efektowi u pacjentów z zachowaniami impulsywnymi otrzymujących memantynę możliwa jest redukcja innych leków, np. przeciwpsychotycznych.

Obecnie zalecanymi dawkami dla memantyny jest 20 mg na dobę. Należy pamiętać, że istnieje kilka stanów chorobowych, dość często występujących szczególnie w okresie starości, które zmuszają do ostrożności, a niekiedy nawet uniemożliwiają podanie memantyny. Lek jest wydalany głównie poprzez nerki i dlatego stany prowadzące do zmniejszenia klirensu muszą być uwzględnione przy dawkowaniu leku, który zwykle wtedy stosuje się w dawce 10 mg na dobę. Generalnie memantyna jest postrzegana jako lek o dobrym profilu bezpieczeństwa, jednak nie należy zaniedbywać stopniowego podnoszenia dawki – poczynając od 5 mg i podnosząc o kolejne 5 mg w ciągu kolejnych tygodni. Brak jest danych wskazujących na gorszy profil bezpieczeństwa w wypadku łącznego stosowania memantyny i IChE. Należy jednak zwrócić uwagę, że niektórzy zalecają w przypadku decyzji o odstawieniu IChE a włączeniu memantyny utrzymanie tych ostatnich w ciągu pierwszego miesiąca terapii memantyną. Celem utrzymania przez pewien okres dotychczasowego leczenia, nawet jeżeli nie było ono skuteczne, jest przeciwdziałanie obserwowanemu w niektórych badaniach dość gwałtownemu pogorszeniu stanu pacjenta po odstawieniu IChE (12).

## INNE ŚRODKI

Z uwagi na niesatysfakcjonujące wyniki dotychczasowego leczenia ch.A. podejmowane są próby wprowadzenia środków, które oparte będą na bezpośrednim działaniu na mechanizmy zwyrodnienia o.u.n. obserwowane w ch.A.

Bardzo owocny w poszukiwaniu metod leczenia opartych na mechanizmach patogenetycznych choroby Alzheimerera wydaje się model oparty na myszach transgenicznym. Obecnie na różnych etapach prób klinicznych i przedklinicznych znajduje się kilkadziesiąt środków. Poniżej podano kierunki ich potencjalnego działania.

Działanie na patologiczne złoże A beta poprzez pośrednią inhibicję gamma-sekretazy odgrywającą obok beta-sekretazy jedną z kluczowych ról w ujawnianiu toksycznej proteiny A beta. Inhibicja taka wydaje się możliwa poprzez zahamowanie kinazy 3 beta syntetazy glikogenu, którą to właściwość wykazuje związek GSK3 $\beta$ .

Immunizacja poprzez podanie A beta wydawały się być efektywną metodą terapii w modelu zwierzęcym. W 1999 r., Schenk i wsp. wykazali, że podanie A beta powoduje u myszy zmniejszenie stężenia patologicznych łańcuchów A beta. Notowano również poprawę w zakresie funkcji poznawczych w modelu zwierzęcym. Wydawało się, że będzie można uzyskać aktywną immunizację u ludzi. Początkowo bardzo dynamiczny kierunek badań uległ na pewien czas zahamowaniu po wystąpieniu meningoencefalitów u ludzi. Prawdopodobnie za te ciężkie powikłania odpowiedzialna była reakcja komórek T przeciwko białku A beta. Z uwagi na notowany pozytywny efekt kliniczny w pierwszych eksperymentach badania nad szczepionką zostały wznowione. Obecnie wprowadza się materiał m.in. pozbawiony punktów uchwytu dla komórek T (17). Prowadzone są badania nad różnymi strategiami stosowania szczepionki A beta i wydaje się, że po opracowaniu w pełni bezpiecznej procedury może być to pierwszy lek działający bezpośrednio na kaskadę amyloidową w AD (8).

Kolejnym punktem docelowym w terapii choroby Alzheimerera może być białko tau. Szczególne zainteresowanie wzbudza inhibicja fosforylacji białka tau. Wśród kinaz regulujących fosforylację białka tau podstawową rolę pełni wspomniana powyżej GSK3. Na różnych etapach badań klinicznych znajduje się przynajmniej kilka inhibitorów GSK3. Przykładami środków działających w powyższym kierunku jest walproinian sodu oraz CEP-1347. Inną strategią związaną z białkiem tau jest próba stosowania substancji mających działanie stabilizujące mikrotubule.

Od dość dawna zauważono pozytywny efekt niektórych środków o działaniu antyoksydacyjnym oraz przeciwzapalnym, które to procesy leżą u podłoża patologii zarówno białka A beta jak i tau. Jednak potencjalnie pozytywne doniesienia dotyczące zastosowania takich klas leków wynikają w większym stopniu z przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących czynników ryzyka AD, niż z prób klinicznych z tymi lekami. Ze stosunkowo mniej licznych prób klinicznych można przykładowo przytoczyć ocenę dwóch środków przeciwzapalnych: selektywnego inhibitora COX-2 – rofecoxibu oraz naproksenu (klasyczny lek niesteroidowy) w odniesieniu do placebo. Do badania trwającego rok włączono 351 osób. U osób leczonych substancjami czynnymi (rofecoxibu lub naproksenu) nie stwierdzono jednak znaczących różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1).

W procesach neurodegeneracyjnych oraz w starzeniu się układu nerwowego odgrywają rolę wolne rodniki. Związki zmniejszające stężenie wolnych rodników, nazywane „wymiataczami wolnych rodników”

lub przeciwutleniaczami, mogą być przydatne w leczeniu chorób przebiegających z otępieniem. Zalicza się tutaj alfa-tokoferol (wit. E), ale właściwości te ma też posiadać wspomniana już selegilina czyli inhibitor MAO typu B.

Z innych środków uwagę już od dawna zwracają substancje o właściwościach immunomodulacyjnych. Czynione próby zarówno z interferonem jak i z TNF-alfa (tumor necrosis factor) zdają się wskazywać na hamujący wpływ na tworzenie złożeń amyloidu i przez to protekcyjne działanie wobec neuronów. Interesujące wyniki uzyskano badając kompleks polipeptydowy bogaty w prolinę, wykryty w siarce owiec przez M. Janusz i J. Lisowskiego z Instytutu Immunologii we Wrocławiu. Wysoce prawdopodobne jest przypuszczenie, że kolostryna posiada hamujący wpływ na powstanie złożeń betaamyloidu. Dzięki swoim właściwościom immunotropowym może mieć również wpływ na komórki mikrogleju, które z kolei mogą hamować procesy zapalne i zwyrodnieniowe w o.u.n. Wyniki leczenia polipeptydem osób z ch.A. są zachęcające (16, 3, 23, 25).

Z innych metod, do których być może będzie należała przyszłość lecznictwa, wymienić należy klonowanie terapeutyczne. Kontrolowany proces laboratoryjny dot. tzw. komórek macierzystych mógłby stanowić nową i obiecującą strategię w leczeniu różnych chorób, a w tym przypadku choroby Alzheimerera. Wszczepienie do mózgu pacjentów komórek produkujących acetylocholinę mogłoby zrewolucjonizować leczenie tej choroby. Nie są to tylko rozważania futurologiczne, gdyż współczesna neurobiologia i genetyka dysponuje już odpowiednimi narzędziami ażeby program ten urzeczywistnić.

Przyszłościowe strategie terapeutyczne związane są z postępami genetyki starzenia i długowieczności. Nie ulega wątpliwości, że długość życia organizmów żywych i starzenie są procesami nierozdzielnie związanymi z udziałem tlenu w metabolizmie podstawowym i generacji reaktywnych form tlenu. Wiadomo, że mutacje prowadzące do obniżenia podstawowego poziomu metabolizmu, a więc zmniejszenia zużycia tlenu i produkcji reaktywnych form tlenu, a także mutacje prowadzące do zwiększonej odporności na stres oksydacyjny, mają opóźniający wpływ na procesy starzenia różnych organizmów i wydłużają nawet kilkakrotnie maksymalną długość życia tych organizmów. Trzeba dodać, że mechanizmy odpowiedzialne za starzenie się człowieka na poziomie komórkowym są bardzo podobne, a nawet tożsame, z mechanizmami regulującymi ten proces u jednokomórkowych drożdży. Świadczy to o uniwersalnym charakterze owego mechanizmu. Wydaje się, że trwające na świecie badania nad osobami długowiecznymi mogą dostarczyć

informacji, które przyczynią się do rozwoju nowego kierunku leczenia choroby Alzheimerera. Choroba ta, jak wiele innych, np. zespół Downa, należy do schorzeń przebiegających z przyspieszonym starzeniem. Wspólna dla tych dwóch zespołów trisomia 21 chromosomu może być kluczem do poszukiwania sposobu spowolnienia procesu starzenia. Na chromosomie 21 znajduje się nie tylko gen odpowiedzialny za powstawanie prekursora beta-amyloidu, tj. APP, ale również gen dysmutazy ponadtlenkowej należącej do systemu obronnego przeciw reaktywnym formom tlenu. Ażeby enzym ten był skuteczny w wymiataniu reaktywnych form tlenu musi współdziałać z katalazą, ponieważ katalizuje reakcję produkującą nadtlenek wodoru, tj. reaktywną formę tlenu. Jednym słowem dodatkowy allel genu dysmutazy powoduje nadmierną generację reaktywnych form tlenu. Pod koniec lat 90. udało się wyhodować myszy o cechach przyspieszonego starzenia przebiegającego z objawami podobnymi do procesu starzenia się człowieka (24).

Może warto przypomnieć, że w procesach neurodegeneracyjnych oraz w starzeniu się układu nerwowego odgrywają rolę wolne rodniki. Związki zmniejszające stężenie wolnych rodników, nazywane „wymiataczami wolnych rodników” lub przeciwutleniaczami, mogą być przydatne w leczeniu chorób przebiegających z otępieniem. Zalicza się tutaj alfa-tokoferol (wit. E), ale właściwości te ma też posiadać wspomniana już selegilina, czyli inhibitor MAO typu B.

W podsumowaniu wypada stwierdzić, że pomimo znaczącego postępu w badaniach nad etiologią i patogenezą choroby Alzheimerera nadal metody terapii farmakologicznej dalekie są od postępowania przy czynowego. W najlepszym wypadku oczekiwać można pewnego zwolnienia lub w pewnym okresie czasu zahamowania procesu. Niemniej jednak zaistniałe w ostatnich latach zmiany w leczeniu choroby Alzheimerera należy uznać za znaczące głównie poprzez ich wpływ na rozbudzenie oczekiwań społecznych na skuteczną terapię tej choroby. Wydaje się również, że nauki podstawowe poczyniły w ciągu ostatnich kilkunastu lat bardzo istotny postęp w kierunku poznania mechanizmów procesów zwyrodnieniowych. Problemem pozostaje jednak wykorzystanie tych osiągnięć w praktyce klinicznej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ. Alzheimer's Disease Cooperative Study: Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 4, 289: 2819-2826.

2. Bilikiewicz A, Opala G, Podemski R, Pużyński S, Lapin J, Soltys K, Ochudlo S, Barcikowska M, Pfeffer A, Bilińska M, Paradowski B, Parnowski T, Gabryelewicz T. An open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease in the community setting. *Med Sci Monit* 2002; 8: PI9-15.
3. Bilikiewicz A, Gaus W. Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 17-26.
4. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323-2332.
5. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD005593.
6. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 26, 363: 2105-2115.
7. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 110-118.
8. Dasilva KA, Aubert I, McLaurin J. Vaccine Development for Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4283-4293.
9. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
10. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: A randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
11. 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: 459-464.
12. Gauthier S. Managing discontinuation syndrome in patients with dementia. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 72.
13. Kmietowicz Z. NICE proposes to withdraw Alzheimer's drugs from NHS. *BMJ* 2005; 330: 495.
14. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7: 159-169.
15. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564.
16. Leszek J, Bidzan L, Bilikiewicz A, Kiejna A., Janusz M, Dubowska-Ingłot A, Georgiades J, Lisowski J. Colostrinin – potencjalne możliwości zastosowania w przypadku choroby Alzheimera. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2000; 3: 13-23.
17. Maier M, Seabrook TJ, Lazo ND, Jiang L, Das P, Janus C, Lemere CA. Short amyloid-beta (Abeta) immunogens reduce cerebral Abeta load and learning deficits in an Alzheimer's disease mouse model in the absence of an Abeta-specific cellular immune response. *J Neurosci* 2006; 3, 26: 2817.
18. Appaisal consultation document: Alzheimer's disease – Donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. National Institute for Clinical Excellence [NICE], London, 2006. Available: <http://www.nice.org.uk/page>.
19. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704-715.
20. Reisberg B, Doody R, Stoffler A. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
21. Rogers SL, Fralow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
22. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-640.
23. Schuster D, Rajendran A, Hui SW, Nicotera T, Srikrishnan T, Kruzel ML. Protective effect of colostrinin on neuroblastoma cell survival is due to reduced aggregation of beta-amyloid. *Neuropeptides* 2005; 39: 419-426.
24. Sikora E. Genetyka starzenia i długowieczności. W: *Mózg a starzenie*. Strosznajder J, Mossakowski M (red.), UN-O, Warszawa, 2001; 11-21.
25. Stewart MG, Banks D. Enhancement of long-term memory retention by Colostrinin in one-day-old chicks trained on a weak passive avoidance learning paradigm. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 86: 66-71.
26. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
27. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486.

*Adres korespondencyjny:*

*Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiekii Podeszłego*

*Akademii Medycznej*

*ul. Srebrniki 1, 80-282 Gdańsk*

*tel./fax: + 48 58 344 60 85*

*e-mail: kpsych@amg.gda.pl*