



Dimebon: stary lek, nowe zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera¹

Dimebon: new use of an old drug in the treatment of Alzheimer's disease

MACIEJ BANASIAK, TADEUSZ PIETRAS

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem pracy jest charakterystyka dimebonu, preparatu przeciwhistaminowego pierwszej generacji, jako potencjalnego związku w leczeniu i zapobieganiu chorobie Alzheimera.

Poglądy. Choroba Alzheimera (chA) powoduje uszkodzenie komórek nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Prowadzi to do upośledzenia pamięci, myślenia oraz powoduje zmiany w zachowaniu się chorych. Istnieje duże zapotrzebowanie na nowe leki, gdyż te aktualnie stosowane nie są w stanie zapobiegać chorobie lub odwracać jej skutki. Jednym z nowych preparatów, który w badaniach przedklinicznych okazał się zapobiegać śmierci neuronów u chorych na chA oraz chorobę Huntingtona jest dimebon. Obecnie preparat jest badany jako potencjalny lek na chA w stadium łagodnym i umiarkowanym, w badaniu trzeciej fazy zwanym Connections. Działa inaczej niż powszechnie stosowane leki, prawdopodobnie stabilizując funkcje mitochondriów zapobiegając śmierci komórek nerwowych.

SUMMARY

Objectives. The aim of this study is to review a potential role of dimebon, the first-generation antihistamine, in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD).

Review. Alzheimer's disease causes neuronal damage in the CNS leading to memory and thinking impairments as well as to behavior change. Since the currently used medications can neither prevent AD nor reverse its consequences, there is a great need for new pharmaceuticals for AD. One of such drugs is dimebon, an oral medication that in preclinical trials turned out to prevent neuronal cell death in patients with AD and Huntington's disease. Now it is being tested as a potential treatment for mild and moderate stage Alzheimer's disease, in phase 3 clinical trial named Connections Study. Dimebon action is different from that of any of the currently approved AD medications – the drug probably stabilizes mitochondrial function, thus preventing neuronal cell death.

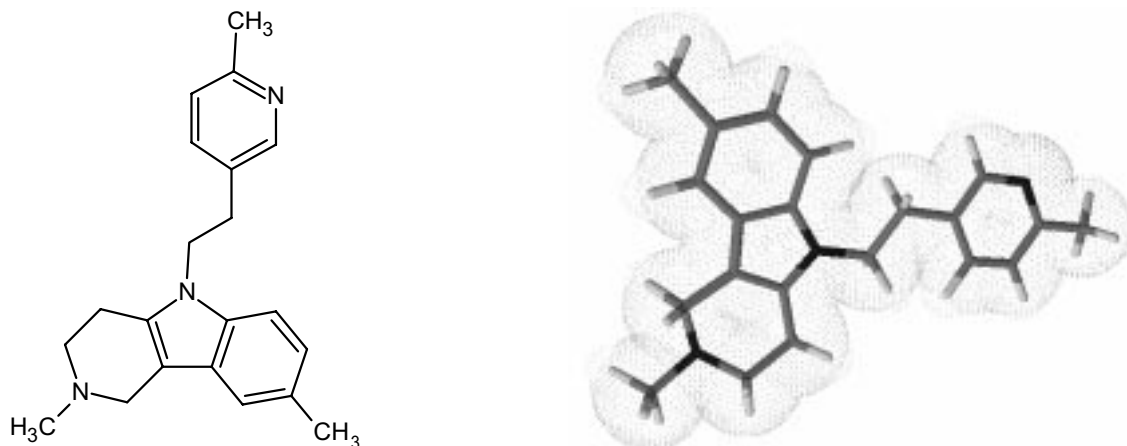
Słowa kluczowe: choroba Alzheimera / dimebon / neuroprotekcja

Key words: Alzheimer's disease / dimebon / neuroprotection

Choroba Alzheimera (chA) jest najczęstszą postacią otępienia, a jej występowanie u osób powyżej 65 roku życia podwaja się blisko co 5 lat [1]. Główne objawy choroby wynikają z postępującej i nieodwracalnej śmierci komórek nerwowych w obszarach mózgu odpowiedzialnych za codzienne funkcjonowanie, uczenie się czy posługiwanie mową. W przebiegu choroby dochodzi, m.in. do osłabienia transmisji w układzie cholinergicznym w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), które wynikają z obniżenia poziomu acetylocholino (ACh) [2]. Warto podkreślić ogromne koszty związane z leczeniem samej choroby jak również schorzeń współistniejących [3]. Jak dotąd żadna ze stosowanych metod terapeutycznych nie zapobiega rozwojowi choroby, ani nie hamuje w pełni jej postępu [4]. Współczesne leczenie chA zostało zapoczątkowane przez wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych, w 1993 roku pierwszego inhibitora acetylocholinoesterazy (ICH_E) – takryny. W kolejnych latach pojawiły się skuteczniejsze i bezpieczniejsze preparaty: donepezyl (1996), rywastygmina (2000) i galantamina (2001). W przypadku takryny oraz rywastygminy, wykazano dodatkową zdolność hamowania

butyrylocholinoesterazy (BuChE) [4], co wydaje się istotne, gdyż u chorych na chA, stwierdzono podwyższone stężenie tego enzymu. Kolejnym krokiem w leczeniu chA, było zatwierdzenie w 2003 roku memantyny – niekompetycyjnego antagonisty o umiarkowanym powinowactwie do receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego) [5]. Wprowadzenie leku podyktowane było wiedzą o ekscytotoksycznej roli kwasu glutaminowego oraz jonów wapnia w o.u.n. [6, 7]. Okazało się, że memantyna skutecznie zmniejszała zbyt duże stężenie kwasu glutaminowego poprzez modulację receptorów NMDA. Wykazano ponadto działanie neuroprotekcyjne preparatu, poprzez blokowanie zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórek [5]. Ostatnie badania nie potwierdziły wcześniejszych danych [8], że łączne stosowanie memantyny i ICH_E wykazuje przewagę nad zastosowaniem każdego z tych leków oddzielnie [9]. Zaskoczenie budzi więc fakt, że dimebon również hamując AChE i BuChE, może okazać się skuteczniejszy od dotychczas stosowanych preparatów [10]. Okazało się jednak, że wykazuje dodatkowo unikalny mechanizm oddziaływania na procesy zachodzące w mitochondriach [11]. Ten prze-

¹ Autorzy oświadczają, że nie mają jakichkolwiek powiązań finansowych ani innych z firmą/firmami produkującymi lek będący przedmiotem publikacji.



Rycina 1. Struktura chemiczna dimebonu [2,8-dimethyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-3,4-dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indole]
 Fig. 1. Chemical structure of dimebon.

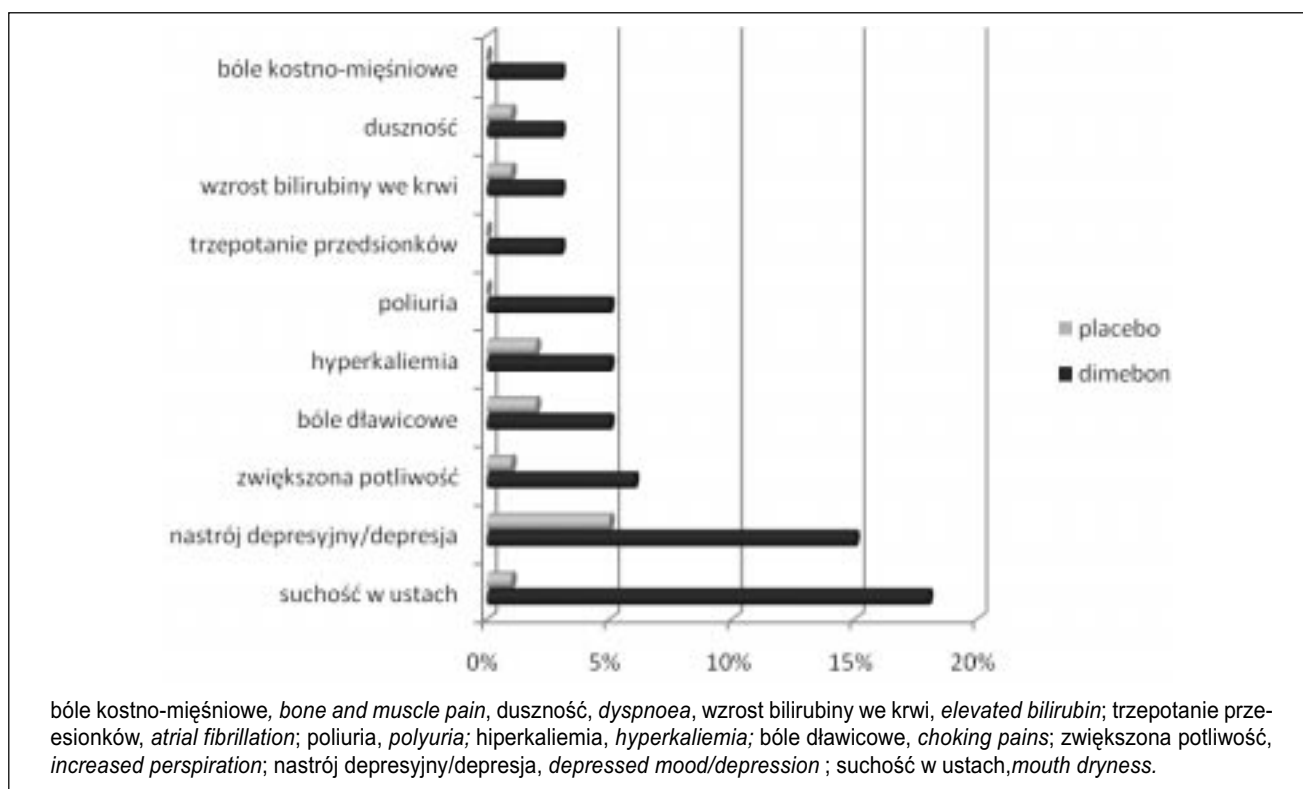
ciwalergiczny lek zastosowany po raz pierwszy dokładnie przed 25 laty, następnie zapomniany i ponownie w ostatnich latach „odkryty” wzbudził duże zainteresowanie ze względu na połączenie w swoim mechanizmie działania cech zarówno IChE jak i antagonisty NMDA [12].

CHARAKTERYSTYKA DIMEBONU

Dimebon (*2,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimetylo-5-[2-(6-metylo-3-pirydynylo)etylo]-1H-pirydo[4,3-b] indol* (ryc. 1), został po raz pierwszy dopuszczony do sprzedaży przez Ministerstwo Zdrowia byłego Związku Radzieckiego w 1983

roku jako lek przeciwalergiczny stosowany na alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry [13].

Sprzedawany był w postaci tabletek doustnych jako lek OTC (*over-the-counter*) przez niemal 20 lat [12]. Przez okres ten sprzedano około 28 milionów tabletek. Ponieważ znany wówczas mechanizm jego działania polegał na niewybiórczym antagonizmie w stosunku do receptorów histaminowych, powoli wypierany był przez wybiórczych, skuteczniejszych antagonistów receptora H_1 , w końcu zaś znikł zupełnie z rynku farmaceutycznego. Przez lata stosowania okazał się być środkiem bezpiecznym o niewielkiej liczbie działań niepożądanych (ryc. 2).



Rycina 2. Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u chorych na chorobę Alzheimera w 52 tygodniu leczenia dimebonem. Opracowanie na podstawie [9].

Fig. 2. Side effects most frequently noted in AD patients in the 52nd week of dimebon treatment. The histogram is based on [9].

Badania toksykologiczne prowadzone w latach 90-tych na szczurach, trzodzie chlewnej i psach, dowiodły, że dwumiesięczne stosowanie dawki 100-krotnie przekraczającej dawkę terapeutyczną nie powoduje istotnych zmian w parametrach fizjologicznych oraz nie prowadzi do uszkodzeń narządowych u badanych zwierząt [14, 15].

PRZYPADKOWO ODKRYTE WŁAŚCIWOŚCI DIMEBONU

We wczesnych latach 90. rosyjscy naukowcy z Instytutu w Chernogolovce poszukiwali antagonistów receptora NMDA. Sprawdzając właściwości różnych związków chemicznych natrafili na pochodne gamma-karbolinowe, spośród których do dalszych badań wybrany został właśnie dimebon [16].

Mechanizm korzystnego działania dimebonu w chorobie Alzheimera

Mechanizm działania dimebonu w osrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) można określić jako wielokierunkowy.

Hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy. Acetylocholina występuje w mózgu w neuronach, BuChE zwłaszcza w komórkach mikrogleju [17]. Obecność obydwu enzymów stwierdzono w płytkach starczych. W wyniku ubytku neuronów cholinergicznymi znacznie spada stężenie AchE, a acetylocholina niszczona jest intensywnie przez zawartą w gleju i płytkach starczych BuChE, której aktywność wzrasta w miarę postępu chA [17]. Dimebon jest silnym odwracalnym inhibitorem BuChE oraz słabym odwracalnym inhibitorem AchE [12].

Antagonizm w stosunku do receptora glutaminergicznego NMDA. Badania Grigoreva i wsp. prowadzone na gryzoniach wykazały działanie antagonistyczne dimebonu w stosunku do receptorów NMDA (ED₅₀ = 42 mg/kg podanego dootrzewnowo) przy czym wydaje się, że lek wiąże się z receptorem w innym miejscu niż memantyna [18].

Blokowanie kanałów wapniowych typu L. W badaniach *in vitro* dimebon wykazywał, podobnie jak takryna, działanie neuroochronne na hodowle komórkowe neuronów podane niszczącemu działaniu Abeta 25–35. Abeta 25–35 jest uważany za neurotoksyczny fragment beta-amyloidu [19]. Inkubacja neuronów z dodatkiem Abeta 25–35 zmniejszała żywotność komórek o połowę. Dimebon w ciągu trwania 3-dniowej hodowli przywracał żywotność komórek do stanu sprzed dodania neurotoksyny. Żywotność komórek monitorowano poprzez ocenę stężenia dehydrogenazy mleczanowej w hodowlach. Przyjęto, że neuroprotekcyjny efekt obydwu preparatów wynika z blokowania bramkowanych napięciem kanałów wapniowych typu L [19].

Oddziaływanie na mitochondrialne pory należące do systemu MPTP. Mitochondria, poza dostarczaniem energii komórce, pełnią istotną funkcję skalającą sygnały prowadzące do przeżycia lub śmierci komórki [20]. Upośledzenie integralności błony mitochondrialnej przez upośledzenie funkcji MPTP (*mitochondrial permeability transition pore*) prowadzi do śmierci neuronów. MPTP są kompleksem białek wbudowanych zarówno w błonę wewnętrzną, jak i zewnętrzną mitochondriów. Odpowiadają między innymi za homeostazę wapniową w komórce nerwowej [20]. Niektóre

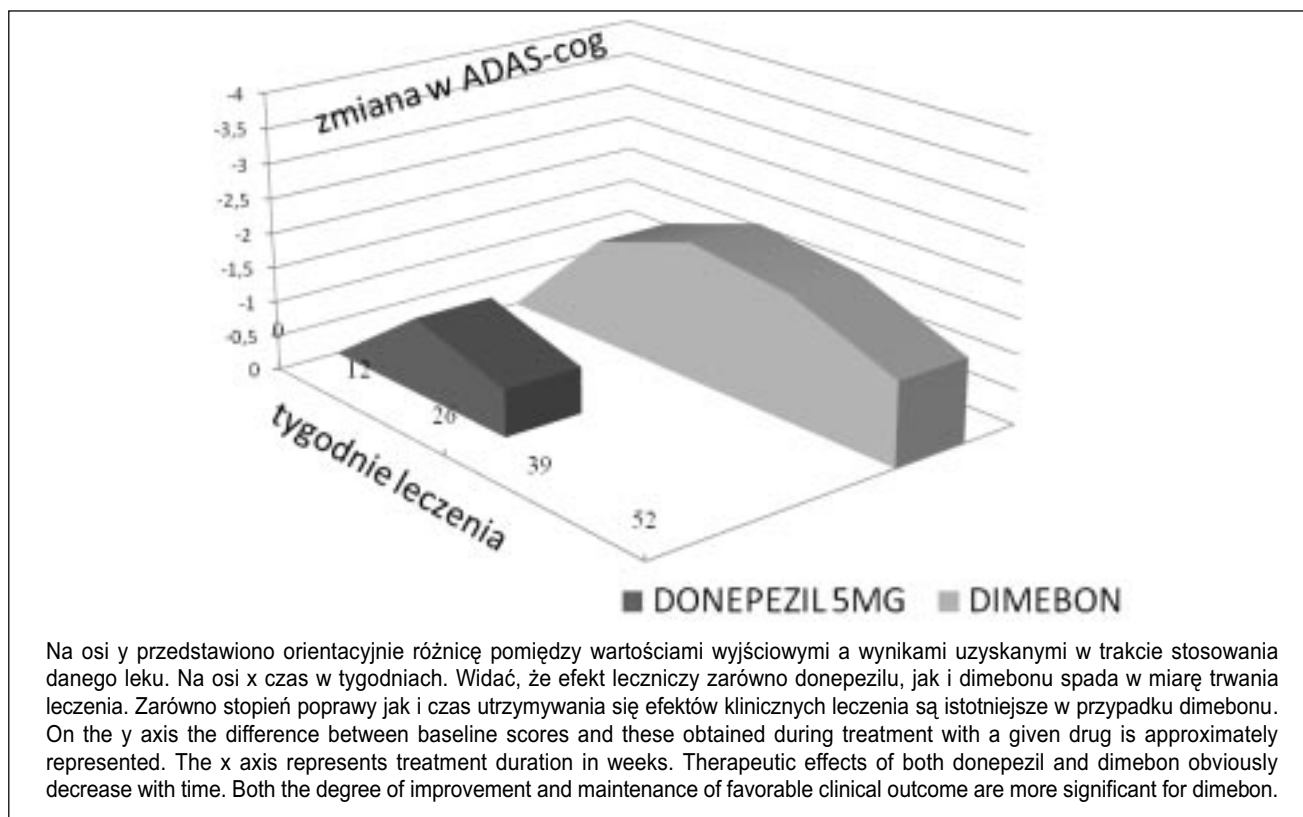
toksyczne czynniki, wśród nich Abeta 25–35, potrafią nieodwracalnie spowodować otwarcie otworów kompleksu MPTP [11]. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności dla jonów wapnia, wywołania neurotoksycznego stanu i w efekcie śmierci neuronów. Sugeruje się, że ochrona funkcji MPTP poprzez zapobieganie otwieraniu porów (hamowanie przepuszczalności błony mitochondrialnej) czyli ochrona integralności błony mitochondrialnej odpowiedzialna jest za efekt neuroprotekcyjny dimebonu [11].

W opublikowanych wynikach 2 fazy badań nad zastosowaniem dimebonu w leczeniu choroby Huntingtona stwierdzono, że dimebon poprzez mechanizm mitochondrialny może okazać się skuteczny w leczeniu również tej postępującej choroby neurodegeneracyjnej [21].

Można dyskutować czy zostały ostatecznie wyjaśnione mechanizmy korzystnego działania leku w chA. Wydaje się, że podwójna blokada, enzymu acetylocholinoesterazy i receptorów NMDA oraz opisywany wpływ na MPTP nie do końca wyjaśniają skuteczność dimebonu. Szczególnie, że stwierdzono jego słabsze powinowactwo do acetylocholinoesterazy i silniejsze do BuChE przeciwnie niż ma to miejsce w przypadku IChE. Wykazano także słabszy niż przy stosowaniu memantyny antagonizm w stosunku do receptorów NMDA. Z drugiej strony, należy zaznaczyć, że optymalna siła oddziaływania idealnego preparatu z receptorem bądź enzymem, warunkująca użyteczność w leczeniu chA – nie jest znana. Być może subtelny wpływ dimebonu na mechanizmy regulacji produkcji neurotransmiterów w o.u.n. jest skuteczniejszy niż oddziaływanie memantyny, IChE lub łączny efekt tych dwóch leków. Możliwe też, że właściwości leku wynikają z nieopisanych dotychczas mechanizmów. Nie ma odpowiedzi na powyższe pytania. Nie prowadzono badań porównujących dimebon z obecnie stosowanymi lekami w chA, a jedynie z placebo. Warunkiem włączenia chorych do prowadzonych prac badawczych był co najmniej 60-dniowy okres bez leczenia przy użyciu preparatów przeznaczonych dla chA [10]. Mimo nie do końca wyjaśnionego mechanizmu działania, Dimebon okazał się skuteczny we wstępnie przeprowadzonych 8-tygodniowych badaniach pilotażowych na grupie 14 pacjentów [12].

BADANIA KLINICZNE

Wyniki randomizowanych badań, podwójnie zaślepionych *placebo* opublikowanych w czasopiśmie *Lancet* w lipcu tego roku pokazały, że chorzy na łagodną lub umiarkowaną postać chA, leczeni dimebonem doświadczyli statystycznie istotnej poprawy w porównaniu z osobami, które dostawały *placebo*, we wszystkich pięciu głównych punktach końcowych oceny: pamięci i myślenia, zachowania, zdolności wykonywania codziennych czynności życiowych i całkowitego funkcjonowania [10]. Badania prowadzono w 11 miejscach w Rosji przez okres 12 miesięcy. Sponsorem badań była firma *Medivation*, producent preparatu. Zakwalifikowano 183 chorych na chA po 50 roku życia osiągających od 10 do 24 punktów w skali MMSE, u których wykluczono inne podłoże otępienia, choroby wątroby oraz nerek. Dwie grupy chorych otrzymywało dimebon w dawce 20 mg/kg trzy razy dziennie lub placebo. Bezpieczeństwo oraz tolerancję leczenia oceniano na podstawie działań niepożądanych



Rycina 3. Porównanie poprawy funkcji poznawczych mierzonych za pomocą skali ADAS-cog podczas leczenia dimebonem przez okres 52 tygodni oraz donepezilem 5 mg podczas 24 tygodni. Wartości punktowe ADAS-cog dla preparatów zaczerpnięto z [10, 22].

Fig. 3. A comparison of cognitive improvement during a 52-week dimebon treatment and 24-week treatment with 5mg donepezil. Cognitive functions were assessed using the ADAS-cog. The source of ADAS-cog scores for both medications: [10, 22].

zgłaszanych podczas kontrolnych badań (ryc. 2), elektrokardiografii oraz odchyień w badaniach laboratoryjnych. Efekty leczenia oceniano wyjściowo, po 12, 26 i 52 tygodniach. Głównymi punktami końcowymi badania były wyniki w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale* w części dotyczącej czynności poznawczych (ADAS-cog) natomiast drugorzędnymi – wyniki MMSE oraz wyniki w skali *Clinician's Interview-Based Impression of Change* obejmującej informacje od opiekuna chorego (CIBIC-plus). Poprawę zdolności wykonywania codziennych czynności życiowych określano w skali ADAS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of Daily Living*), nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI (*Neuropsychiatric Inventory*). Badanie ukończyło 88% chorych leczonych dimebonem i 82% otrzymujących placebo. Wyniki badania są interesujące z powodu nie tylko zahamowania pogorszenia czynności poznawczych, ale także ich poprawy w porównaniu z początkiem leczenia. W 26 tygodniu leczenia nastąpiła poprawa o –1,9 punkta w skali ADAS-cog w porównaniu ze stanem początkowym chorych ($p = 0,0005$), (ryc. 3).

Wyraźna była też średnia różnica między lekiem a placebo (–4 punkty w skali ADAS-cog; $p < 0,0001$). Oznacza to, że stan osób w grupie placebo wyraźnie się pogorszył, w grupie z dimebonem zaś statystycznie istotnie poprawił. Dla porównania, podczas badań z donepezilem [22], w podobnym okresie czasowym 24 tygodni udało się uzyskać poprawę o –0,67 punkta w skali ADAS-cog dla dawki 5 mg i – 1,1 dla dawki 10 mg (ryc. 3). W przypadku obydwu

leków korzystne efekty podczas badania oceniane przy użyciu tej skali zmniejszały się w czasie leczenia. Należy jednak podkreślić, że różnica punktowa dimebon – placebo była wyższa w 52 tygodniu leczenia (–6,9) niż w tygodniu 26 (–4 punkty). Można przypuszczać, że skuteczność działania dimebonu u leczonych względem nieleczonych po kolejnych sześciu miesiącach badania jeszcze wzrosła mimo tendencji spadkowej efektywności obserwowanej w odniesieniu do stanu początkowego chorych leczonych.

Pod koniec marca 2008 roku rozpoczął się nabór chorych na chA do klinicznych, międzynarodowych, wielośrodkowych badań III fazy o nazwie *Connections* prowadzonych przez firmę Medivation w Stanach Zjednoczonych, Europie i Ameryce Południowej [23]. Są one uzupełnieniem poprzednich doświadczeń koniecznych do zatwierdzenia leku przez FDA (*Federal Food and Drug Administration*) [23]. Wśród 525 chorych na chA o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu uczestniczących w badaniu, dwie trzecie będzie otrzymywać dimebon trzy razy dziennie przez okres sześciu miesięcy, reszta osób dostanie placebo. Ocenione zostanie bezpieczeństwo leku, oraz jego wpływ na poprawę czynności poznawczych, pamięci, codziennego funkcjonowania i dbania o siebie wśród chorych na chA. Zbadana zostanie również jakość życia opiekunów przed i po zakończeniu badania. Jeżeli wyniki okażą się podobnie korzystne jak w poprzednim badaniu [10], firma zapowiada wprowadzenie preparatu na rynek już w 2010 roku. Dystrybucję preparatu na rynku europejskim prowadzi będzie firma Pfizer [24].

PODSUMOWANIE

Dostępne w obecnej chwili leczenie choroby Alzheimera jest nadal leczeniem objawowym. Głównym efektem terapeutycznym stosowanych aktualnie leków jest raczej czasowe zahamowanie pogarszania się funkcji poznawczych niż poprawa już istniejących. Dimebon w przeprowadzonych badaniach wykazał efekt neuroprotektoryjny oraz istotnie poprawił stan chorych na chA. Poprawa funkcji poznawczych wynikała prawdopodobnie z hamowania działania enzymów rozkładających acetylocholinę, natomiast neuroochrona – z blokowania kanałów wapniowych oraz antagonizm w stosunku do receptorów NMDA. Należy oczekiwać badań, które odpowiedzą na pytanie czy korzystny efekt będzie się utrzymywał w czasie. Odpowiedzi wymaga również pytanie o mechanizm działania leku poprzez mitochondrialny system MPTP.

Stwierdzono, że dimebon jest lekiem bezpiecznym. Do najczęstszych działań niepożądanych, które obserwowano w trakcie leczenia, należały suchość w ustach oraz depresja.

Warto podkreślić korzyści z badania preparatu już obecnego na rynku. Wydaje się, że ostateczne koszty produkcji powinny okazać się niższe i co za tym idzie cena leku dla pacjenta mniejsza. Czy tak się stanie w rzeczywistości? Czy lek okaże się skuteczny? Dowiemy się tego po ogłoszeniu wyników badania *Connections*.

PIŚMIENNICTWO

- Paradowski B. Fakty wynikające z badań porównawczych inhibitorów cholinesterazy. W: Leszek J. Choroby ośpienne. Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003. s. 437–440.
- Beach TG, Kuo YM, Spiegel K, Emmerling MR, Sue LI, Kokjohn K, Roher AE. The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59 (4): 308–313.
- Zhao Y, Kuo TC, Weir S, Kramer MS, Ash AS. Healthcare costs and utilization for Medicare beneficiaries with Alzheimer's. *BMC Health Serv Res.* 2008; 8: 108.
- van Marum RJ. Current and future therapy in Alzheimer's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008; 22 (3): 265–274.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ for the Memantine Study Group. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1333–41.
- Szewczak MR, Hrib NJ. Excitatory amino acids and drug research. *Drug Develop Res.* 1989; 17 (4): 3–5.
- Schoesboe A, Belhage B, Frandsen A. Role of Ca²⁺ and other second messengers in excitatory amino acid receptor mediated neurodegeneration: clinical perspectives. *Clin Neurosci.* 1997; 4: 194–198.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I: Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (3): 317–324.
- Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. 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.
- Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 372 (9634): 207–215.
- Bachurin SO, Shevtsova EP, Kireeva EG, Oxenkrug GF, Sablin SO. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 993: 334–349.
- Bachurin S, Bukatina E, Lermontova N, Tkachenko S, Afanasiev A, Grigoriev V, Grigorieva I, Ivanov Y, Sablin S, Zefirov N. Antihistamine agent Dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 939: 425–435.
- Matveeva IA. Action of dimebon on histamine receptors. *Farmakol Toksikol.* 1983; 46 (4): 27–29.
- Golubeva MI, Shashkina LF, Proinova VA, Fedorova EA, Nechushkina LV. Preclinical study of the safety of the antihistaminic preparation dimebon. *Farmakol Toksikol.* 1985; 48 (3): 114–119.
- Proinova VA, Golovanova IV, Golubeva MI, Shashkina LF. Evaluation of the effect of the antihistaminic preparations Dimebon and diprazin on embryogenesis in rats. *Farmakol Toksikol.* 1985; 48 (6): 89–93.
- Zefirov S, Afanasiev AZ, Afanasieva SV, Bachurin SO, Tkachenko SE, Grigoriev VV, Jurovskaya MA, Chetverikov VP, Bukatina EE, Grigorieva IV. US Patent 6187785 – Agent for treating neurodegenerative disorders; <http://www.patentstorm.us/patents/6187785/fulltext.html>.
- Cummings JL, Cole G. Alzheimer Disease. *JAMA.* 2002; 287: 2335–2338.
- Grigorev VV, Dranyi OA, Bachurin SO. Comparative study of action mechanisms of dimebon and memantine on AMPA- and NMDA-subtypes glutamate receptors in rat cerebral neurons. *Bull Exp Biol Med.* 2003; 136 (5): 474–477.
- Lermontova NN, Redkozubov AE, Shevtsova EF, Serkova TP, Kireeva EG, Bachurin SO. Dimebon and tacrine inhibit neurotoxic action of beta-amyloid in culture and block L-type Ca (2+) channels. *Bull Exp Biol Med.* 2001; 132 (5): 1079–1083.
- Leung AW, Halestrap AP. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1777 (7–8): 946–952.
- Oficjalna strona internetowa firmy Medivation; http://www.medivation.com/pipeline_huntington.html.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998; 50 (1): 136–145.
- Oficjalna strona internetowa badania Connections; Medivation. Connection: an Alzheimer's disease investigational trial. 2008; <http://connectionstudy.com>.
- Pfizer and Medivation Enter into Global Agreement to Co-Develop and Market Dimebon for the Treatment of Alzheimer's and Huntington's Diseases: <http://mediaroom.pfizer.com>.

Wpłynęło: 24.09.2008. Zrecenzowano: 06.10.2008. Przyjęto: 06.10.2008.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 91-123 Łódź, ul. Kopcińskiego 22, tel/fax (42)6782129, mail: cital200@wp.pl