



Kliniczne predyktory odpowiedzi na inhibitory cholinoesterazy: wyniki programu obserwacyjnego z zakresu stosowania inhibitorów cholinoesterazy w leczeniu otępień

*Clinical predictors of response to cholinesterase inhibitors: results of an observational
program concerning the use of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementias*

TOMASZ SOBÓW

Zakład Psychologii Lekarskiej, Katedra Nauk Humanistycznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

STRESZCZENIE

Cel. Ocena skuteczności inhibitorów cholinoesterazy (IChE) w leczeniu otępień w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej oraz klinicznych predyktorów wyników leczenia w zakresie wpływu na funkcje poznawcze oraz objawy neuropsychiatryczne.

Metoda. Przeprowadzono obserwacyjne, nieinterwencyjne badanie kliniczne obejmujące łącznie 3080 pacjentów leczonych w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej przez 220 lekarzy specjalistów. Dane zbierano prospektywnie w ciągu 6 miesięcy i odnotowywano w jednolitych kartach obserwacji. Analizie poddano wyniki leczenia losowo wybranych 900 pacjentów.

Wyniki. Istotną klinicznie poprawę (definiowaną jako wzrost punktacji w MMSE o nie mniej niż 3 punkty lub zmianę nasilenia otępienia według skali FAST) obserwowano u około 12% pacjentów, podczas gdy u 73–82% (w zależności od zastosowanego narzędzia) stan chorych oceniono jako stabilny w ocenianym okresie. W czasie obserwacji zmniejszyło się rozpowszechnienie stwierdzanych zaburzeń behawioralnych, a także zużycie niektórych leków psychotropowych. Najlepsze wyniki leczenia (mierzone odsetkami popraw i pogorszeń) obserwowano w grupie pacjentów z diagnozą otępienia naczyniowego, a najgorsze w grupie z diagnozą otępienia z parkinsonizmem. W modelu logistycznej regresji wielokrotnej pozytywnymi predyktorami odpowiedzi klinicznej na leczenie okazały się, poza typem otępienia, także wyjściowo większe nasilenie (mierzone MMSE), dłuższy czas trwania zaburzeń poznawczych oraz obecność depresji/płaczliwości i lęku, zaś rokowniczo niekorzystnym – obecność apatii. Wybór inhibitora (rywastygmina lub donepezyl) ani wiek chorych nie miały istotnego znaczenia ani dla efektywności leczenia ani dla jego tolerancji.

Wnioski. IChE przynoszą umiarkowanie korzystne efekty terapeutyczne u chorych z otępieniami w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów behawioralnych. Współistniejąca patologia naczyniowa nie tylko nie jest przeciwwskazaniem do stosowania IChE, ale nawet okazała się pozytywnym predyktorem odpowiedzi klinicznej. W badaniu nie obserwowano istotnej zmienności odpowiedzi klinicznej w zależności od zastosowanego inhibitora (rywastygmina lub donepezyl).

SUMMARY

Objectives. To evaluate the effectiveness of cholinesterase inhibitors (ChEI) in the treatment of dementias in routine clinical practice and to identify clinical predictors of treatment outcome in terms of cognition and neuropsychiatric symptoms.

Method. The total of 3080 patients treated by 220 medical specialists in routine clinical practice participated in the open, observational, non-interventional clinical trial. The data recorded on uniform observation sheets were prospectively collected during 6 months. Treatment outcomes of 900 randomly selected patients were analyzed.

Results. A clinically meaningful response (defined as an increase in the MMSE scores by at least 3 points or a change in dementia severity as measured by the FAST scores) was observed in 12% of patients, while in 73–82% of the sample (depending on the measure used) no change was found in the clinical status. The prevalence of a majority of behavioral symptoms was reduced during the trial, so was the use of some psychotropic drugs. The best treatment outcomes (measured by the ratios of arbitrarily defined improvement or deterioration) were noticed in the vascular dementia group, while the poorest response was attained in patients diagnosed with dementia with parkinsonism. Multiple logistic regression analysis showed that positive predictors of clinical response to treatment included, besides dementia type, also lower baseline MMSE scores (i.e. higher dementia severity), longer duration of cognitive impairments, and the presence of depression/tearfulness and anxiety, while the presence of apathy at baseline was a significant predictor of poor prognosis. Neither the type of ChEI administered (rivastigmine or donepezil) nor the patient's age had a significant effect on the treatment outcome and drug tolerance.

Conclusions. Cholinesterase inhibitors are moderately effective in the treatment of dementias, in terms of both cognitive dysfunction and behavioral symptoms. Comorbid vascular pathology not only should not be considered a contraindication to ChEI therapy, but even proved to be a predictor of positive clinical response. No clinically relevant variation in the treatment response depending on the type of ChEI used (rivastigmine or donepezil) was noted in the study.

Słowa kluczowe: otępienie / inhibitory cholinesterazy / zaburzenia poznawcze / objawy behawioralne / odpowiedź kliniczna / predyktory

Key words: dementia / cholinesterase inhibitors / cognitive dysfunction / behavioral symptoms / treatment response / predictors

Inhibitory cholinesterazy (IChE) stosowane w leczeniu otępienia w chorobie Alzheimerera od blisko dwóch dekad są obecnie uważane za leczenie standardowe i rekomendowane dla większości chorych [1, 2]. Ich zastosowanie, teoretycznie oparte na hipotezie cholinergicznej choroby [3, 4], przynosi umiarkowaną poprawę w zakresie funkcji poznawczych, ale także zaburzeń zachowania, objawów neuropsychiatrycznych i ogólnego funkcjonowania [5, 6]. Aktualnie zarejestrowane w Polsce wskazania do stosowania IChE obejmują leczenie otępienia (o nasileniu lekkim i umiarkowanym) w chorobie Alzheimerera oraz, w przypadku rywastygminy, otępienia w chorobie Parkinsona. Niewiele wiadomo o porównawczej skuteczności IChE. Badania oceniające skuteczność wszystkich inhibitorów przynoszą podobne wyniki i wskazują na umiarkowany efekt objawowy w leczeniu otępienia Alzheimerowskiego (różnica w porównaniu z placebo rzędu 3–5 punktów w standardowej skali ADAS-cog), poprawę aktywności dnia codziennego oraz wpływ na niektóre zaburzenia psychiczne towarzyszące otępieniu, takie jak omamy, urojenia, apatia, pobudzenie czy bezcelowa nadaktywność [7–9]. Nieliczne badania nad potencjalnymi klinicznymi predyktorami skuteczności IChE sugerują, że istotnymi czynnikami mogą być: nasilenie demencji (lepszą odpowiedź u chorych z większym deficytem), starszy wiek chorych, płeć męska, tempo progresji zaburzeń poznawczych, obecność objawów pozapiramidowych, współwystępowanie patologii naczyniowej oraz obecność niektórych objawów psychiatrycznych (np. psychozy, zaburzeń snu) [10–14]. Sugestie o możliwości predykcyjnego wyboru IChE w zależności od parame-

trów klinicznych znalazły się także w polskich rekomendacjach leczenia otępienia [15–16].

W badaniu opisywanym w niniejszym raporcie podjęto próbę oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych predyktorów odpowiedzi na leczenie IChE (donepezylem lub rywastygminą) w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Polsce.

OSOBY BADANE I METODY

Do udziału w badaniu („Program obserwacyjny z zakresu stosowania inhibitorów acetylocholinesterazy”) zaproszono 220 lekarzy specjalistów (psychiatrów i neurologów) zajmujących się rutynowo leczeniem otępienia. Chorych (N=3080) rekrutowano spośród kolejnych pacjentów lekarza uczestniczącego w badaniu i spełniających kryteria włączenia/wyłączenia z badania (tab. 1).

Badanie miało otwarty, obserwacyjny charakter, a jedynym kryterium decydującym o wyborze inhibitora cholinesterazy (donepezyl lub rywastygmina) oraz sposobu jego dawkowania była decyzja lekarza oparta na przesłankach klinicznych. Diagnozy stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10, a w przypadku otępienia z ciałami Lewy’ego posługiwano się polskim tłumaczeniem aktualnych kryteriów diagnostycznych. Dane zbierano w trakcie trzech wizyt wykonanych na przestrzeni 6 miesięcy, co odnotowywano w karcie obserwacji. Wizyta III, w trakcie której zbierano dane do końcowej oceny klinicznej chorych, odbywała się nie wcześniej niż po 6 miesiącach obserwacji. Zestawienie informacji zbieranych na potrzeby badania zawiera tab. 2.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów.

Table 1. Criteria of patients Inclusion and exclusion.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączające
<ol style="list-style-type: none"> wskazania kliniczne do leczenia inhibitorem cholinesterazy duże prawdopodobieństwo (w ocenie lekarza) przyjmowania leku według zaleceń obecność opiekuna, o ile nasilenie otępienia lub niedostateczny wgląd w chorobę utrudniałyby w ocenie lekarza współpracę 	<ol style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania inhibitorów cholinesterazy według odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, w tym w szczególności: czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zespół chorego węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy lub zatokowo-przedsionkowy, astma lub zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, napady drgawkowe w wywiadzie brak pisemnej zgody opiekuna prawnego (wyłącznie w przypadku chorych ubezwłasnowolnionych)*

* do badania nie włączono żadnego chorego ubezwłasnowolnionego

Tabela 2. Dane zbierane podczas kolejnych wizyt w trakcie badania.

Table 2. Data gathered during consecutive visits of the study

Wizyta I (włączenie do badania)	Wizyta II (ocena tolerancji i dostosowanie dawkowania)	Wizyta III (końcowa ocena skuteczności i tolerancji leczenia)
1. kryteria włączenia wyłączenia 2. podstawowe dane demograficzne (wiek, płeć, masa ciała) 3. rozpoznanie typu otępienia i orientacyjny czas występowania zaburzeń poznawczych (w latach) 4. ocena funkcji poznawczych (wynik w teście MMSE i nasilenie otępienia w skali FAST) 5. somatyczne choroby towarzyszące 6. towarzyszące zaburzenia psychiatryczne/zachowania 7. stosowane obecnie leki psychotropowe	1. stosowanie leku (ewentualne wyłączenie z badania chorych nieprzyjmujących leku) 2. objawy niepożądane 3. stosowane leki psychotropowe 4. zalecona dawka inhibitora	1. ocena współpracy w leczeniu (przyjmowanie leku), aktualne dawkowanie inhibitora 2. wynik w teście MMSE i nasilenie otępienia w skali FAST 3. objawy niepożądane 4. towarzyszące zaburzenia psychiatryczne/zachowania

Na potrzeby poniższej analizy wybrano losowo karty obserwacji 900 chorych. Brakujące dane usuwano przypadkami (*casewise deletion of missing data*); warto podkreślić, że ze względu na charakter badania w wielu przypadkach karty obserwacji nie były kompletne i stąd sumaryczne liczby przypadków w poszczególnych analizach nie zliczają się do 900 (przeciętnie do około 800 przypadków, co daje akceptowalny, poniżej 10%, wskaźnik brakujących danych). W analizie statystycznej cech ilościowych wykorzystano wskaźniki struktury, średnie arytmetyczne (i odchylenia standardowe), analizę rozkładów empirycznych w oparciu o test W Shapiro-Wilka, parametryczne lub nieparametryczne testy (odpowiednio t-Studenta lub U Manna-Whitneya) dla porównań między grupami i w zależności od wcześniejszej analizy jednorodności wariancji (test F Levene'a). Dla zmiennych jakościowych obliczono test istotności χ^2 -Pearsona (z poprawką Yatesa w przypadku małych liczebności grup), a w analizie siły związku między cechami zastosowano współczynnik Q-Yula (dla tabel 2x2) lub V-Cramera (dla tablic wielodzielnych). Ponadto posłużono się modelowaniem z wykorzystaniem regresji wielokrotnej.

Badanie zrealizowano za pośrednictwem firmy MMS Sp. z o.o. na zlecenie i przy wsparciu finansowym firmy Sandoz Polska. Zleceniodawca badania nie ingerował w opracowanie wyników ani przygotowanie ostatecznego tekstu manuskryptu, a autor miał pełny dostęp do nieprzetworzonych danych z kart obserwacyjnych.

WYNIKI

Do badania, zgodnie z oczekiwaniami, włączono więcej kobiet (57,5%); średni wiek chorych wynosił 74,5 ($\pm 7,7$) roku, a średni wynik w skali MMSE 17,5 ($\pm 4,1$). Chorzy w momencie włączania do badania chorowali średnio 4,3 ($\pm 3,4$) roku, a wyliczone tempo progresji (wyrażone w punktach MMSE/rok) wyniosło 6,9 ($\pm 5,7$). W tab. 3 zestawiono diagnozy kliniczne w zależności od płci włączonych do badania chorych. Zwraca uwagę bardzo wysoki, blisko 30% odsetek chorych z otępieniem mieszanym. Ze względu na niewielką liczbę włączonych do badania chorych z diagnozami „otępienie z ciałami Lewy'ego” i „otępienie w chorobie Parkinsona” w dalszych analizach zestawiano wspólnie jako otępienie z parkinsonizmem.

Tabela 3. Analiza rodzaju otępienia w zależności od płci badanych pacjentów.

Table 3. Analysis of dementia type in relation to patients' sex.

Rodzaj otępienia	Płeć				Razem	
	kobiety		mężczyźni		Liczba badanych	Wskaźnik struktury [w%]
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [w%]	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [w%]		
Otępienie typu Alzheimerera	307	62,40	199	54,67	506	59,11
Otępienie mieszane	133	27,03	121	33,24	254	29,67
Otępienie w chorobie Parkinsona	14	2,85	16	4,40	30	3,50
Otępienie naczyniowe	34	6,91	26	7,14	60	7,01
Otępienie z ciałami Lewy'ego	4	0,81	2	0,55	6	0,70
Razem	492	100,00	364	100,00	856	100,00
Analiza statystyczna	Test χ^2 Pearsona = 6,48 p>0,05; Test χ^2 NW = 6,47 p>0,05 Wskaźnik podobieństwa struktur = 92,01%					

Rywastygmina była istotnie częstszym wyborem niż donepezyl (zalecono ją w przypadku 58% pacjentów). Dawkowanie leków mieściło się w zalecanych przez producentów dawkach terapeutycznych. Żadna z analizowanych cech (demograficznych ani klinicznych) nie wyjaśniała, dlaczego lekarze dokonywali takiego wyboru. W szczególności lekarze nie kierowali się obecnością objawów behawioralnych (zwłaszcza takich, jak pobudzenie czy objawy psychotyczne), czego można by się spodziewać, biorąc pod uwagę sugestie polskich rekomendacji leczenia [15, 16]. Większość chorych włączonych do badania miało nasilenie otępienia zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi, ale warto odnotować, że blisko 10% zaklasyfikowano według FAST jako zdrowe starzenie się lub początek otępienia (ekwiwalent łagodnych zaburzeń poznawczych), a około 2% miało otępienie o nasileniu znacznym (tab. 4).

Włączeni do badania pacjenci byli w stopniu znacznym obciążeni somatycznie. Zaledwie 18,5% było wolnych od towarzyszących chorób somatycznych, a najczęstsze diagnozy (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i udar/przebiegiowy incydent niedokrwienny mózgu) dotyczyły, odpowiednio, 62, 33 i 26% chorych. Zgodnie z przewidywaniami, wysokie były również odsetki chorych, u których stwierdzono obecność zaburzeń zachowania/objawów psychiatrycznych towarzyszących otępieniu. Najczęstsze były tu zaburzenia snu (34%), płaczliwość/depresja (23%), lęk (17%) oraz apatia (15%). W przypadku lęku obserwowano znacznie większą częstość tego objawu w grupie kobiet (19,4% versus 13,9%; test χ^2 Pearsona 4,3, $p < 0,05$). Zgodnie z obecnością towarzyszących objawów neuropsychiatrycznych, wielu chorych było leczonych lekami o działaniu psychotropowym, w tym lekami przeciwdepresyjnymi (26%), nasennymi (20%) i przeciwpsychotycznymi

(18%). Memantyna, jako leczenie towarzyszące, była zalecona niewielkiej liczbie chorych (2,8%).

Analiza wyników leczenia (mierzona wynikami testu MMSE i nasileniem otępienia według skali FAST) pokazuje, że stan większości chorych nie uległ istotnej zmianie w toku obserwacji. Zmiana wyniku MMSE pomiędzy wizytą I a III mieściła się w zakresie błędu (± 2 punkty) u 82% chorych, a poprawę (o nie mniej niż 3 punkty) obserwowano u 12%. Nieco mniejszą stabilność obserwowano w skali FAST. W porównaniu do wyniku wyjściowego, w obserwacji końcowej około 73% było w tym samym stadium klinicznym choroby, a poprawę (mniejsze niż wyjściowo nasilenie otępienia) obserwowano u 12%. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach popraw u chorych leczonych donepezylem lub rywastygminą (średnia zmiana wyniku MMSE $0,4 \pm 2,9$ versus $0,6 \pm 3,0$; średnia różnica $0,23$ [95% CI $-0,08 \div 0,54$], $t=1,4$; $p=0,8$). Znaczenie miała natomiast diagnoza kliniczna, zwłaszcza w analizie zmiany wyniku testu MMSE: wśród pacjentów z diagnozą otępienia naczyniowego (leczenie poza wskazaniem rejestracyjnym) i mieszane go odsetki popraw mierzonych MMSE (odpowiednio 27% i 15%) były istotnie wyższe ($p=0,0007$) niż wśród chorych z diagnozą choroby Alzheimera (9,5%) lub otępień z parkinsonizmem (8,5%). Analogicznie najwyższe odsetki pogorszeń odnotowywano wśród chorych z diagnozą otępień z parkinsonizmem, a relatywnie najniższe w przypadku otępień naczyniowych i mieszanych. Podobną, choć nieistotną statystycznie, prawidłowość obserwowano, mierząc poprawę punktacją w skali FAST. Mniejszą czułość w wykrywaniu zmiany skali FAST (raczej nieoczekiwanej) pokazuje analiza przedstawiona w tab. 5, z której wynika, że kierunki obserwowanych zmian są podobne bez względu na to czy użyto MMSE, czy FAST, ale statystyczną istotność mają tylko zmiany mierzone skalą MMSE.

Tabela 4. Analiza struktury klasyfikacji według FAST w zależności od płci (włączenie do badania).

Table 4. Analysis of structure of the FAST classification in relation to sex (inclusion to the study)

Klasyfikacja według FAST	Płeć				Razem	
	kobiety		mężczyźni		liczba badanych	wskaźnik struktury [w%]
	liczba badanych	wskaźnik struktury [w%]	liczba badanych	wskaźnik struktury [w%]		
Zdrowe osoby starsze (normalne starzenie się)	4	0,84	0	0,00	4	0,48
Początek otępienia	40	8,37	36	10,20	76	9,15
Otępienie o nasileniu lekkim	149	31,17	105	29,75	254	30,57
Otępienie o nasileniu umiarkowanym	173	36,19	125	35,41	298	35,86
Otępienie o nasileniu umiarkowanym do znacznego	103	21,55	81	22,95	184	22,14
Otępienie o nasileniu znacznym	9	1,88	6	1,70	15	1,81
Razem	478	100,00	353	100,00	831	100,00

Tabela 5. Odsetki popraw mierzonych MMSE i FAST w zależności od diagnozy klinicznej.
 Table 5. Percent of improvements measured by MMSE and FAST in relation to clinical diagnosis.

Diagnoza kliniczna	MMSE*		FAST**	
	poprawa	pogorszenie	poprawa	pogorszenie
Otępienie w chorobie Alzheimera	9,5%	4,8%	11,4%	16,5%
Otępienie mieszane	14,9%	6,6%	10,1%	15,1%
Otępienie naczyniowe	26,7%	6,7%	17,5%	7,0%
Otępienie w chorobie Parkinsona/Otępienie z ciałami Lewy'ego	8,5%	14,3%	12,9%	22,5%

* p<0,01 ** p=0,3

Chorzy uzyskujący poprawę (według kryterium MMSE, nie mniej niż 3 punkty) cechowali się wyjściowo niższymi wynikami w skali MMSE (14,6 wśród poprawiających się versus 19,6 wśród pogarszających się) od chorych, u których obserwowano pogorszenie. Podobną prawidłowość (choć mniej wyraźną numerycznie) obserwowano, jeśli kryterium poprawy była zmiana klasyfikacji według FAST (odpowiednio wyjściowy wynik MMSE 16,9 versus 17,9). Natomiast niejednoznaczne wyniki przyniosła analiza dotycząca średniego tempa progresji jako potencjalnego predyktora poprawy. W zależności od przyjętego kryterium (zmiana w FAST lub MMSE) chorzy poprawiający się mieli wyjściowo wyższe lub niższe tempo progresji.

Kolejną wykonaną analizą było modelowanie z wykorzystaniem logistycznej regresji wielokrotnej. W najlepszym modelu (wyjaśniającym jednak tylko około 30% wariacji) zmianę wyniku w teście MMSE pozwalają przewidywać: diagnoza kliniczna (p<0,05), dłuższy czas trwania zaburzeń (p<0,001) oraz większe nasile-

nie zaburzeń (mierzone MMSE; p<0,01). Rokowniczo korzystnym czynnikiem okazała się obecność depresji/płaczliwości (p<0,05) i lęku (p<0,001), a niekorzystnym – apatii (p<0,05). Nie obserwowano zależności między dawkowaniem leków a efektem terapeutycznym.

Stosowane leczenie okazało się skuteczne w zakresie występowania towarzyszących zaburzeń zachowania/objawów neuropsychiatrycznych, a także pozwalało na redukcję stosowania leków psychotropowych (tab. 6). Zdecydowanej redukcji uległy odsetki chorych cierpiących z powodu lęku, apatii, płaczliwości/depresji, rozdrażnienia oraz pobudzenia (we wszystkich przypadkach p<0,01); jednocześnie znacząco spadło stosowanie leków uspokajających (P<0,01) i, w mniejszym stopniu, leków nasennych oraz przeciwpsychotycznych.

Ogólna tolerancja leczenia była dobra, odsetek objawów niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia był niski (wyniósł 6%) i zbliżony dla obu leków.

Tabela 6. Objawy neuropsychiatryczne i stosowanie leków psychotropowych w toku leczenia inhibitorami cholinesterazy.
 Table 6. Neuropsychiatric symptoms and use of psychotropic drugs in the course of treatment with cholinesterase inhibitors.

Objawy neuropsychiatryczne /stosowanie leków psychotropowych	Odsetek chorych przed leczeniem (wizyta I)	Odsetek chorych po leczeniu (wizyta III)	Istotność statystyczna
Omamy	3,95%	0,12%	ns
Urojenia	4,3%	0,93%	ns
Lęk	17,1%	8,9%	p<0.01
Zaburzenia snu	34%	26%	ns
Apatia	14,9%	7,7%	p<0.01
Płaczliwość/depresja	23,3%	11,2%	p<0.01
Rozdrażnienie	7,2%	3,2%	p<0.01
Pobudzenie	17%	3,4%	p<0.01
Leki uspokajające	18,1%	10,8%	p<0.01
Leki nasenne	20%	17,5%	ns
Leki przeciwdepresyjne	25,8%	24,4%	ns
Leki przeciwpsychotyczne	18,2%	15,5%	ns
Leki przeciwpadaczkowe	1,3%	1,3%	ns

DYSKUSJA

Skuteczność kliniczna inhibitorów cholinoesterazy w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera jest dość powszechnie oceniana jako umiarkowana [1, 2, 5] a niektórzy badacze, zwłaszcza w kontekście długoterminowego leczenia, wręcz oceniają ją jako niewystarczającą [17, 18]. W przypadku nietolerancji lub braku wystarczającej skuteczności IChE większość przewodników terapeutycznych proponuje podjęcie próby klinicznej z innym inhibitorem, wychodząc z założenia, że odrębności farmakologiczne pomiędzy poszczególnymi preparatami mogą się przekładać na różną efektywność kliniczną u poszczególnych chorych [1, 15, 16, 19–21]. Zamiana inhibitora nie jest zalecana jedynie w przypadku udokumentowanego długoterminowego braku skuteczności, wychodząc głównie z przesłanki braku wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania [22]. Powyższe zalecenia są pochodną niewielkiej liczby badań ukierunkowanych na wykrywanie predyktorów odpowiedzi na IChE w warunkach zarówno randomizowanych badań klinicznych, jak i otwartych badań obserwacyjnych. Wyniki prezentowanego badania niestety nie uzupełniają tej luki, jako że żadna z analizowanych zmiennych nie okazała się być predykcyjna w sposób różnicowany wobec jednego z inhibitorów.

Badanie pozwala jednak na określenie klinicznego profilu pacjenta podatnego na odpowiedź kliniczną na stosowanie IChE. Spodziewać się zatem można, w zgodzie z wcześniejszymi obserwacjami naturalistycznymi (także polskimi [23]), lepszej skuteczności IChE u chorych z nieco większym nasileniem otępienia oraz u chorych z towarzyszącą patologią naczyniową. Ta ostatnia obserwacja ma bardzo duży walor praktyczny, zwłaszcza w kontekście wątpliwości niektórych lekarzy praktyków co do celowości stosowania IChE u chorych z diagnozą otępienia mieszanego. Rokowniczo korzystnym czynnikiem okazała się obecność objawów afektywnych, a niekorzystnym apatii. Fenomen ten można próbować wyjaśniać możliwą (i sugerowaną przez klinicystów od wielu lat) zależnością między objawami afektywnymi a patologią naczyniową z jednej strony oraz odrębnością apatii jako klinicznej manifestacji uszkodzenia połączeń podkorowo-czołowych i koniecznością jej oddzielenia od objawów afektywnych z drugiej.

Ogólna skuteczność IChE w zakresie wpływu na funkcje poznawcze okazała się, w zgodzie z wynikami wcześniejszych badań, umiarkowana. Odsetek popraw (niezależnie od sposobu oceny) na poziomie zaledwie 12% wydaje się pozostawać w wyraźnym kontraście ze zdecydowanie korzystnym wpływem leczenia na objawy behawioralne. Wydaje się, że taki wynik można przynajmniej częściowo wyjaśnić specyfiką raportowanego badania: większość chorych

(ponad 80%) była leczona IChE po raz pierwszy, a w wielu obserwacjach naturalistycznych podkreślana względnie lepsza efektywność behawioralna tych leków u pacjentów nieleczonych uprzednio lub leczonych po długiej przerwie [23, 24–26]. Obserwowany efekt ma też istotne implikacje praktyczne w kontekście zarówno stosowania po raz pierwszy, jak i możliwości odstawienia leków psychotropowych (zwłaszcza uspokajających, nasennych i przeciwpsychotycznych) u chorych z otępieniem leczonych IChE. Na koniec warto podkreślić ogólną dobrą tolerancją leczenia mierzoną odsetkiem objawów niepożądanych prowadzących do odstawienia leku. Obserwowany odsetek (6%) nie odbiegał od raportowanych w innych, także polskich, badaniach naturalistycznych [11, 23].

Wyniki przedstawionego badania należy interpretować z ostrożnością. Na wielu etapach planowania i wykonywania badania miały lub mogły mieć miejsce kompromisy i uproszczenia utrudniające precyzyjną ocenę, a zwłaszcza praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników. Ze względu na bardzo dużą liczbę zaangażowanych badaczy oraz zaplanowaną liczbę chorych włączonych do badania konieczne było, dla przykładu, poleganie na sprawności posługiwania się kryteriami rozpoznawczymi poszczególnych typów demencji czy skalami diagnostycznymi bardzo dużej i różnorodnej (pod względem doświadczenia) grupy badaczy. Nie da się zatem do końca wykluczyć nie trafności diagnostycznej, co w pewnej mierze oddaje znaczna heterogenność progresji demencji mierzona skalą MMSE (od 1 do 12 punktów), co może świadczyć o większej niż by to wynikało z kwalifikacji przez badaczy reprezentacji otępienia naczyniowego i otępienia z ciałami Lewy'ego (diagnozy te mogą być poniekąd „ukryte” wśród diagnoz otępienia w chorobie Alzheimera i zwłaszcza otępienia mieszanego). Także zbieranie danych i konstruowanie bazy danych dla przeprowadzenia analiz statystycznych wymagało licznych zabiegów ze względu na brakujące dane (tu stosowano technikę statystyczną usuwania przypadkami) lub dane wprowadzone błędnie; te niezbędne korekty spowodowały limitowanie liczby przypadków w niektórych analizach. Nie były też możliwe niektóre zaplanowane analizy, dla przykładu niewielka liczba diagnoz otępienia z ciałami Lewy'ego (co jest swoją drogą zastanawiające i zmusza do refleksji nad znajomością kliniki tej choroby nawet wśród specjalistów) i otępienia w chorobie Parkinsona zmusiła do połączenia obu tych diagnoz w nieco sztuczną grupę otępień z parkinsonizmem. Wreszcie poważnym czynnikiem ograniczającym możliwości interpretacyjne był wybór metod psychometrycznych. Ze względu na rozmiar badania wybrano metody szybkie i mało kosztowne (MMSE, FAST), a ocenę towarzyszących objawów neuropsychiatrycznych ograniczono do ich jakościowego występowania, bez oceny nasilenia.

WNIOSKI

1. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, donepezylu lub rywastygminy, przynosi umiarkowane korzyści w zakresie wpływu na funkcje poznawcze oraz względnie większe w zakresie wpływu na towarzyszące otępieniu objawy behawioralne.
2. Współistniejąca patologia naczyniowa nie tylko nie jest przeciwwskazaniem do stosowania IChE, ale nawet okazała się być pozytywnym predyktorem odpowiedzi klinicznej.
3. Inhibitory cholinoesterazy są dobrze tolerowane. Tolerancji leczenia nie pogarsza wiek chorych ani obecność współchorobowości somatycznej. Biorąc pod uwagę metodę włączenia chorych do obecnego badania, warto podkreślić konieczność przestrzegania przeciwwskazań do ich stosowania w zgodzie z charakterystyką obu leków (tabela 1).
4. Dalsze badania i subanalizy są konieczne dla zidentyfikowania klinicznych predyktorów wyboru IChE. Wobec ich braku zamiana inhibitora w toku niepowodzenia terapeutycznego pozostaje zalecaną strategią terapeutyczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Massoud F, Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011; 56: 579–88.
2. Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctôt KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011; 71: 2031–65.
3. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66: 137–147.
4. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35: 1397–409.
5. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 379–97.
6. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, Howards R. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008; 3: 719–28.
7. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS: A 24 week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998; 50: 136–145.
8. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. *Br Med J*. 1999; 318: 633–8.
9. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E: Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Br Med J*. 2000; 321: 1445–1449.
10. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011; 3: 23–35.
11. Sobów T, Kłoszewska I. Cholinesterase inhibitors in the „real world” setting: rivastigmine versus donepezil tolerability and effectiveness study. *Arch Med Sci*. 2006; 3: 194–8.
12. Van Der Putt R, Dineen C, Janes D, Series H, McShane R. Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21: 755–60.
13. Calabria M, Geroldi C, Lussignoli G, Sabbatini F, Zanetti O. Efficacy of acetyl-cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease: a 21 month follow-up „real world” study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49: 6–11.
14. Farlow MR, Hake A, Messina J, Hartman R, Veach J, Anand R. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch Neurol*. 2001; 58(3): 417–22.
15. Sobów T, Kłoszewska I. Leczenie choroby Alzheimera. W: Barcikowska M, Bień B, Bidzan L, Bilikiewicz A, Gabryelewicz T, Grabiec U, Grodzicki T, Kłoszewska I, Klich-Rączka A, Kądziaława D, Kotapka-Minc S, Leszek J, Motyl R, Ochudło S, Opala G, Paradowski B, Parnowski T, Pfeffer A, Sławek J, Sobów T, Szczudlik A, Vetulani J. red. Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i leczenia Otępień (IGERO 2006). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006. s. 52–58.
16. Kiejna A, Pacan P, Trypka E, Kłoszewska I, Sobów T, Parnowski T, Borzym A, Antoniuk D, Cieślak U, Paszkowska E, Bidzan L. Otępienia. W: Jarema M. red. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Gdańsk: Wydawnictwo VM Media; 2011. s. 116–157.
17. Khang P, Weintraub N, Espinoza RT. The use, benefits and costs of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's dementia in long-term care: are the data relevant and available? *J Am Med Dir Assoc*. 2004; 5: 249–55.
18. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005; 331: 321–7.
19. Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ, WFSBP. Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12: 2–32.
20. O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011; 25: 997–1019.
21. Fillit HM, Doody RS, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR, Leifer B, Mills C, Minkoff N, Orland B, Reichman WE, Salloway S. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006; 4 (supplement A): S9-S24.
22. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2011; 23: 372–8.
23. Motyl R, Sobów T, Mączka M, Gabryelewicz T, Komorniczak P, Szczudlik A, Barcikowska M, Kłoszewska I. Badanie EX-ON: ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania rywastygminy u chorych z otępieniem w chorobie Alzheimera w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej. *Neurol Neurochir Pol*. 2005; 39 (suplement 3): 637–638.
24. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Olivieri F, Marchegiani F, Chiamenti AM, Benussi L, Ghidoni R, Nacmias B, Bagnoli S, Ginestroni A, Scarpino O, Feraco E, Gianni W, Cruciani G, Paganelli R, Di Iorio A, Scognamiglio M, Grimaldi LM, Gabelli C, Sorbi S, Binetti G, Crepaldi G, Franceschi C. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs*. 2010; 24: 163–76.

25. Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Réhel B, Schechter R, EXPLORE investigators. Effects of rivastigmine on common psychopathology of Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 1149–60.
26. Bellelli G, Lucchi E, Minicuci N, Rozzini L, Bianchetti A, Padovani A, Trabucchi M. Results of a multi-level therapeutic approach for Alzheimer's disease subjects in the „real world” (CRONOS project): a 36-week follow-up study. *Agin Clin Exp Res.* 2005; 17: 54–61.
27. Magierski R, Kłoszewska I, Sobów T. Otepienie z ciałami Lewy'ego – nowe kryteria diagnostyczne i postępowanie terapeutyczne. *Aktual Neurol.* 2006; 6: 116–123.

Nadestano/Submitted: 21.05.2012. Zrecenzowano/Reviewed: 05.07.2012. Przyjęto/Accepted: 20.08.2012.

Adres/Address: dr hab., prof. nadzw. Tomasz Sobów, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tomasz.sobow@umed.lodz.pl.