

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΤΙ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΑΝΑΜΕΝΟΥΜΕ ΣΥΝΤΟΜΑ;

Γεώργιος Παρασκευάς*, Ιωάννα Τσαντζαλή*, Ελένη Σιδερά, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πετεινέλλη, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Μαριάννα Μπρέγιαννη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

* Και οι δύο συγγραφείς συμμετείχαν εξίσου στη δημιουργία του παρόντος άρθρου

Περίληψη

Κατά τα τελευταία 20-25 χρόνια δύο είναι οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων (αλλά και της διαταραχής στην λειτουργικότητα) στη νόσο Alzheimer (NA): οι αναστολείς της χολινεστεράσης (ΑΧ), η χρήση των οποίων θα πρέπει ιδανικά να ξεκινά στο ήπιο στάδιο της νόσου και ο αναστολέας των NMDA υποδοχέων μεμαντίνη που προορίζεται για το μέτριο στάδιο και μετά. Κατά τα τελευταία χρόνια δύο τροποποιήσεις έχουν εγκριθεί στις θεραπευτικές αυτές επιλογές: (α) η αύξηση των μέγιστων δόσεων των ΑΧ donepezil και ριβαστιγμίνη και (β) η έγκριση του θεραπευτικού συνδυασμού ΑΧ με μεμαντίνη στο μέτριο στάδιο και μετά. Παράλληλα, υπάρχουν κείμενα ομοφωνίας ειδικών, τοπικές οδηγίες ή/και εγκρίσεις στην κατηγορία των φαρμακευτικών τροφίμων για το ginkgo biloba, το Fortasyn Connect και την τραμιπροσάτη (ομοταυρίνη) με τα δύο τελευταία να προορίζονται κυρίως για τις πρωιμότερες μορφές της ΝΑ (ήπια νοητική διαταραχή ή ήπια άνοια). Επειδή στην κατηγορία των φαρμακευτικών θεραπειών, πέραν των ΑΧ και της μεμαντίνης δεν έχει γίνει πρόσφατα κάποια προσθήκη, αναμένεται με ενδιαφέρον η απόφαση για πιθανή έγκριση από τους ειδικούς οργανισμούς των ΗΠΑ, ως προς στα μονοκλωνικά αντισώματα (αντουκανουμάμπη), δεδομένου ότι έτσι θα μπορεί να παρέχεται μια θεραπεία, όχι συμπτωματική, αλλά τροποποιητική βασικών παθοβιοχημικών μηχανισμών της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Alzheimer, donepezil, ριβαστιγμίνη, γκαλανταμίνη, μεμαντίνη, αντουκανουμάμπη

DRUG TREATMENT FOR THE COGNITIVE SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S DISEASE. WHERE ARE WE NOW AND WHAT COULD BE EXPECTED IN THE NEAR FUTURE?

George P. Paraskevas, Ioanna Tsantali, Eleni Sideri, Aikaterini Theodorou, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Georgia Papaioannopoulou, Marianna Bregianni, Konstantinos Voumvourakis

2nd Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, «Attikon» General University Hospital

Abstract

The last 20-25 years 2 drug categories have been used for the treatment of cognitive symptoms in Alzheimer's disease (AD): cholinesterase inhibitors (ChEIs), which ideally should be started at the mild stage of AD and the NMDA inhibitor memantine which is used from the moderate stage onwards. During the last years 2 modifications have been approved: (a) increase of the maximal dosage of donepezil and rivastigmine and (b) approval of combination treatment with ChEIs and memantine from the moderate stage onwards. Furthermore, expert consensus reports, incorporation in local guidelines and/or approval in the category of nutraceuticals or medical foods have occurred for ginkgo biloba, Fortasyn Connect and

tramiprosate with the last two targeting early AD (mild cognitive impairment or early stage dementia). Given that for drug treatment no addition has occurred the last years, the decision of FDA in USA for possible approval of monoclonal antibodies (aducanumab) is expected with interest, since it may offer the first disease-modifying approach for AD.

Key words: Alzheimer's disease, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, aducanumab

Εισαγωγή

Μέχρι την δεκαετία του 1980, αποτελεσματική θεραπεία για τη νοτική έκπτωση στη νόσο Alzheimer (NA) δεν υπήρχε. Ωστόσο, η διαμόρφωση της «χολινεργικής θεωρίας» για τη NA [1] οδήγησε στην ανάπτυξη, έγκριση και εμπορική χρήση κατά την δεκαετία του 1990 των αναστολέων της χολινεστεράσης (ΑΧ) [2]. Ιστορικά, η τακρίνη ήταν το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας, που έδειξε στατιστικώς σημαντική αποτελεσματικότητα, αλλά τελικά σταμάτησε να χρησιμοποιείται λόγω σημαντικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, δίνοντας την θέση της στους τρεις επόμενους ΑΧ, που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα και είναι, κατά σειρά εμφάνισής τους στην αγορά, η donepezίνη, η ριβασιγμίνη και η γκαλανταμίνη [3]. Μερικά χρόνια αργότερα, στη θεραπευτική φαρέτρα προστέθηκε η μεμαντίνη, ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας (τροποποιητής) των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού [4]. Τα φάρμακα αυτά αποτελούν κατά τα τελευταία 20-25 χρόνια τους δύο βασικούς πυλώνες της θεραπευτικής των νοτικών λειτουργιών της NA, όμως κατά τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει κάποιες τροποποιήσεις και προσθήκες. Αυτές αφορούν (α) στην αύξηση των μέγιστων δόσεων των ΑΧ donepezίνη και ριβασιγμίνη, (β) την συγχορήγηση ΑΧ με μεμαντίνη στο μέσο-σοβαρό στάδιο της NA, (γ) την ύπαρξη τοπικών/εθνικών οδηγιών ή έγκριση ή ομοφωνία ειδικών για κάποιες ουσίες ή φαρμακευτικά τρόφιμα.

Κλασσικά φάρμακα: Οι αναστολείς της χολινεστεράσης

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 είχε γίνει αντιληπτό, ότι οι ΑΧ έχουν μια ήπια μεν, αλλά κλινικώς

(και όχι μόνο στατιστικώς) σημαντική αποτελεσματικότητα στη NA, παρουσιάζοντας οφέλη όχι μόνο στις νοτικές διαταραχές [5], αλλά και στην καθημερινή λειτουργικότητα [6], τις ψυχιατρικές-συμπεριφορικές διαταραχές [7] και την επιβάρυνση των φροντιστών [8]. Η δοσολογία που προτεινόταν τότε φαίνεται στον πίνακα 1. Με το δοσολογικό αυτό σχήμα, επιτυγχάνεται μια μέση αύξηση των επιδόσεων στην δοκιμασία MMSE κατά 1-2 βαθμούς και στην δοκιμασία ADAS-cog κατά 2-4 βαθμούς, πλέον εμφανής περί τον 3ο μήνα θεραπείας [9, 10, 11]. Η αύξηση αυτή στις επιδόσεις των νευροψυχολογικών δοκιμασιών είναι μεν στατιστικώς σημαντική, αλλά δεν γίνεται αντιληπτή από όλους τους ασθενείς. Για πολλούς ασθενείς και περιθάλπτοντες, εκλαμβάνεται περισσότερο σαν σταθεροποίηση, παρά σαν βελτίωση και, πραγματικά, αρκετοί ασθενείς διατηρούνται σε επίπεδα μεγαλύτερα ή ίσα με αυτά προ της ενάρξεως της αγωγής για 12 περίπου μήνες [5]. Μετά την αρχική αυτή περίοδο σταθεροποίησης αρχίζει σταδιακή μείωση των επιδόσεων, όμως ο ασθενής που λαμβάνει αγωγή με ΑΧ καθυστερεί να χρειαστεί εισαγωγή σε οίκο ευγηρίας κατά 12-15 μήνες [12], ίσως και περισσότερο. Σε μια ανοικτή μελέτη «πραγματικού κόσμου», σε εξωτερικό ιατρείο τριτοβάθμιου κέντρου [13], συνθέτοντας δεδομένα από τους τρεις ΑΧ στην μέγιστη (της εποχής εκείνης) ανεκτή δόση, η διάμεσος περίοδος «σταθεροποίησης» ήταν λίγο περισσότερο από ένα έτος, αλλά και μετά την πρώτη αυτή ευνοϊκή περίοδο, η μέση ταχύτητα επιδείνωσης παρέμενε μικρότερη από αυτήν προ της ενάρξεως θεραπείας και πέραν του 1ου και ίσως πέραν και του 2ου έτους, με μόνο 12% των ασθενών να παρουσιάζουν συνεχιζόμενη εξ αρχής επιδείνωση με ρυθμό ίσο ή μεγαλύτερο αυτού προ της ενάρξε-

Πίνακας 1. Παλαιότερα δοσολογικά σχήματα και σημερινές μέγιστες δόσεις

Μόριο	Αρχικό δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη δόση σήμερα
Αναστολείς χολινεστεράσης		
Δονεπεζίνη	Per os 5 mg/d → 10 mg/d σε μννιαία βήματα	Per os 20 mg/d
Ριβασιγμίνη	Per os 1,5 mg bid → 3 mg bid → 4,5 mg bid → 6 mg bid (ανά 4 εβδομάδες) ή διαδερμικά 4,6 mg/d → 9.5 mg/d (μννιαία βήματα)	Διαδερμικά 13,3 mg/d
Γκαλανταμίνη	Per os 8 mg/d → 16 mg/d → 24 mg/d (ανά 4 εβδομάδες)	Per os 24 mg/d (αμετάβλητη)
Αναστολείς NMDA υποδοχέων		
Μεμαντίνη	Per os 5 mg/d → 10 mg/d → 15 mg/d → 20 mg/d σε εβδομαδιαία βήματα	20 mg/d (αμετάβλητη)

ως αγωγής. Στην ίδια μελέτη, οι ΑΧ επιτύχαναν μια μέση καθυστέρηση μετάπτωσης στο επόμενο στάδιο άνοιας κατά περίπου 8 μήνες. Όμως, αν η θεραπεία άρχιζε στο μεσαίο στάδιο της ΝΑ, τότε η καθυστέρηση ήταν στατιστικώς σημαντική μιν, αλλά περιορισμένη στους 2 μήνες. Αν, αντίθετα, άρχιζε στο αρχικό στάδιο της ΝΑ, τότε η καθυστέρηση εκτινασσόταν στους 19 περίπου μήνες (περίπου 1,5 έτος), επιβεβαιώνοντας και στην καθημερινή πράξη, ότι η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα [13].

Τα παραπάνω οφέλη, αν και κλινικώς σημαντικά και ευπρόσδεκτα, ιδίως ως προς την καθυστέρηση επέλευσης του επόμενου ή και του τελικού σταδίου (ανάγκη περιθαλψης σε ίδρυμα, αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, θάνατος) θεωρήθηκαν από πολλούς (γιατρούς και περιθάλποντες) ως ήπια [14] και χρίζοντα ενίσχυσης [8]. Σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης, κατά την τελευταία δεκαετία, επιχειρήθηκε η αύξηση των δόσεων πάνω από τις προηγουμένως θεωρούμενες ως μέγιστες.

Δονεπεζίλη: Σε μέτρια-σοβαρή ΝΑ και αφού ο ασθενής έχει παραμείνει χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 10 mg δονεπεζίλης ημερησίως, τουλάχιστον για 3 μήνες, μπορεί να δοκιμασθεί σταδιακή περαιτέρω αύξηση και για το σκοπό αυτό κυκλοφορεί στις ΗΠΑ και σε μερικές άλλες χώρες σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης δονεπεζίλης 23 mg ημερησίως. Σε σχέση με την κλασική μέγιστη δόση των 10 mg, αυτή η «υπερμέγιστη» δόση επιτυγχάνει σαφή επιπρόσθετα οφέλη στον λόγο, στην οπτικοχωρική αντίληψη και στην κατασκευαστική ικανότητα σε ασθενείς με MMSE \leq 20, που επεκτείνονται και στην προσοχή και μνήμη σε ασθενείς με MMSE \leq 16 [15]. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην έγκριση του σκεύασματος δονεπεζίλης των 23 mg και η χρήση του προτείνεται πλέον από διεθνείς συστάσεις [16]. Στην Ελλάδα, που δεν κυκλοφορεί το σκεύασμα αυτό, μπορεί να γίνει αργά σταδιακά προσεκτική τιτλοποίηση στα 15 mg και τελικά στα 20 mg ημερησίως. Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποδειχθούν ενοχλητικές σε μερικούς, όπως και η βραδυκαρδία σε επιρρεπείς ασθενείς. Θα πρέπει να εκτιμάται το προηγούμενο ιστορικό ανοχής στις μικρότερες δόσεις της δονεπεζίλης (ναυτία, έμετοι, ανορεξία, απώλεια βάρους, διάρροιας), το χαμηλό σωματικό βάρος (< 55 kg) και τυχόν βραδυκαρδία για οποιοδήποτε λόγο, πριν ξεκινήσει η τιτλοποίηση πάνω από τα 10 mg και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά [16].

ΡΙβαστιγμίνη: Χρησιμοποιείται ολοένα και συχνότερα πλέον η φαρμακοτεχνική μορφή διαδερμικής απορρόφησης (για την αποφυγή γαστρεντερικών παρενεργειών) και αρχικά εδίδετο μέχρι την τότε θεωρούμενη ως μέγιστη δόση 9,5 mg ημερησίως. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει εγκριθεί διαδερμικό σκεύασμα στα 13,3 mg και μετά από τουλάχιστον 6 μήνες ασφαλούς χορήγησης στα 9,5 mg, μπορεί να δοθεί αυτή η αυξημένη δόση. Η αύξηση γίνεται καλά ανεκτή

στην πλειοψηφία των ασθενών και, σε σχέση με τα 9,5 mg, συνεπάγεται μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών που βελτιώνονται κατά \geq 4 βαθμούς στην δοκιμασία ADAS-cog [17], μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσιάζουν επιδείνωση [17], 55% λιγότερη επιδείνωση συνολικά στη νοντική απόδοση [18] και 46% λιγότερη επιδείνωση στην ικανότητα επιτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων [18, 19], με καλύτερη διατήρηση λειτουργικής αυτονομίας [19].

Έναρξη και διακοπή ΑΧ. Αν και όλοι συμφωνούν ότι η έναρξη με ΑΧ θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην ήπια άνοια σε επίπεδο MMSE \leq 26 (σε ήπια νοντική διαταραχή δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα), δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν και πότε πρέπει να σταματά η αντιχολινεστερασική αγωγή καθώς είναι εντυπωσιακή η απουσία δεδομένων και σαφών συστάσεων γι' αυτό [20]. Σε κάποιες συστάσεις και οδηγίες προτείνεται διακοπή στο προχωρημένο στάδιο (σε κάποιο σημείο $0 \leq$ MMSE \leq 10), όταν πλέον «χάνεται ή δεν είναι μετρήσιμη η αποτελεσματικότητα», αλλά δεν υπάρχουν κριτήρια γι' αυτό, οπότε και η αίσθηση απώλειας αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι συχνά υποκειμενική και απατηλή στην καθημερινή πρακτική. Αναγνωρίζοντας το παραπάνω, προτείνεται «εξατομίκευση», όμως και πάλι η ασαφής αυτή σύσταση δεν συνοδεύεται από κάποιους, έστω και στοιχειώδεις, αλγόριθμους. Πολλοί είναι αυτοί που συνιστούν να μην γίνεται ποτέ διακοπή, αλλά ακόμα και αν αποφασιστεί αυτό στο προχωρημένο στάδιο, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, με ετοιμότητα για άμεση επανέναρξη, εφ' όσον εμφανιστεί επιδείνωση (νοντική ή συμπεριφορική).

Κλασικά φάρμακα: Μεμαντίνη

Η θεραπεία με μεμαντίνη προορίζεται για το μέτριο και προχωρημένο στάδιο της ΝΑ. Δεν υπάρχουν αλλαγές ως προς στο δοσολογικό σχήμα και η έναρξη γίνεται τυπικά στα 5 mg ημερησίως και, σε βήματα των 5 mg η δόση τιτλοποιείται μέχρι τα 20 mg ημερησίως (σε 1 ή διαιρεμένη σε 2 δόσεις).

Συγχορήγηση μεμαντίνης με ΑΧ: Παλαιότερα, δεν υπήρχαν δεδομένα, που να υποστηρίζουν την συγχορήγηση ΑΧ με μεμαντίνη και, μέχρι πρόσφατα, έχουν εκφραστεί κάποιες αμφιβολίες για την περαιτέρω αποτελεσματικότητα του συνδυασμού [21]. Ωστόσο σταδιακά συσσωρεύτηκαν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι σε μέτριο και προχωρημένο στάδιο της ΝΑ (MMSE < 20) η προσθήκη μεμαντίνης επί του ΑΧ, συνοδεύεται από ήπια μιν αλλά στατιστικώς σημαντικά οφέλη σε νοντικές, λειτουργικές και συμπεριφορικές παραμέτρους [22, 23, 24, 25], συμπεριφορικές διαταραχές αλλά και από καθυστέρηση εισαγωγής σε ίδρυμα [23, 26]. Η συγχορήγηση αυτή έχει ενσωματωθεί ήδη από το 2015 στις οδηγίες της EFNS-ENS/EAN για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΑ [27]. Στις ΗΠΑ επίσης κυκλοφορεί εγκεκριμένο σκεύασμα συνδυα-

σμού σε κάψουλες με μεμαντίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 7, 14, 21 ή 28 mg (αντιστοιχεί σε 5, 10, 15 και 20 mg ημερησίως του κλασσικού σκευάσματος) και σταθερή δόση δονεπεζίλης 10 mg [28]. Στην Ελλάδα, που δεν κυκλοφορεί συνδυασμός, μπορεί να συγορηγείται στην μέτρια-σοβαρή ΝΑ μεμαντίνη με οποιοδήποτε ΑΧ, ενώ η διαδερμική ριβασιγμίνη ή η από του στόματος δονεπεζίλη [16] μπορούν, αναλόγως της ανοχής να τιτλοποιηθούν σταδιακά, ή να έχουν ήδη τιτλοποιηθεί, μέχρι τις μέγιστες δόσεις των 13,3 ή 20 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Άλλες ουσίες και φαρμακευτικά τρόφιμα

Ginkgo biloba: Αν και παλαιότερα δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να επιτρέπουν την ύπαρξη οδηγιών υπέρ της χρήσης του εκχύλισματος αυτού, σταδιακά αθροίστηκαν ισχυρές ενδείξεις για οφέλη συγκρίσιμα με αυτά των ΑΧ και της μεμαντίνης [29]. Αυτά επέτρεψαν την διατύπωση συναίνεσης ειδικών για χορήγηση (240 mg συνολική ημερήσια δόση) σε ανοϊκό επίπεδο ή σε επίπεδο ήπιας νοητικής διαταραχής, στη ΝΑ, στη μικτή, αλλά και στην αγγειακή νοητική διαταραχή, για τις νοητικές παραμέτρους, αλλά και για τα συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα, σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με ΑΧ ή/και μεμαντίνη, για μεγιστοποίηση του οφέλους ή όταν υπάρχει αίσθηση απώλειας αποτελεσματικότητας των παραπάνω φαρμάκων, ή και σαν μονοθεραπεία σε κάποιους ασθενείς που παρουσιάζουν κακή ανοχή σε ΑΧ και μεμαντίνη [29]. Στην ίδια δημοσίευση συναίνεσης, το εκχύλισμα θεωρείται γενικά καλά ανεκτό και, παρά προηγούμενες ανησυχίες, δεν επιβεβαιώνεται γενικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, ούτε σημαντική αλληλεπίδραση με αντιαρροματικά ή αντιπηκτικά φάρμακα, ωστόσο σε ασθενείς με πάνω από 4 μικροαιμορραγικές εστίες φλοιώδους εντόπισης θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή. Το εκχύλισμα αυτό συμπεριλαμβάνεται πλέον στις τοπικές κλινικές οδηγίες αρκετών χωρών, συμπεριλαμβανομένης της Γερμανίας και Ελλάδας.

Ομοταυρίνη (τραμipροσάτη): Το αμινοξύ ομοταυρίνη έχει την ικανότητα να μειώνει τη συσσώρευση του αμυλοειδούς Αβ (μειώνοντας τον σχηματισμό ολιγομερών) [30], με τη μέγιστη μείωση του Αβ₄₂ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό να επιτυγχάνεται σε δόση 150 mg bid [31]. Παρουσιάζει επίσης και αντιφλεγμονώδη δράση. Στην άνοια της ΝΑ φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα σε νοητικές παραμέτρους ασθενών που φέρουν το ε4 αλληλότιπο του ΑΡΟΕ [32], ενώ παρουσιάζει οφέλη και σε ασθενείς με αμνησική ήπια νοητική διαταραχή [33]. Ακόμα και η αντιφλεγμονώδης δράση του φαίνεται να είναι εξαρτώμενη από την παρουσία του ΑΡΟΕε4 [34]. Το αμινοξύ αυτό δεν έχει εγκριθεί, τουλάχιστον ακόμα, ως φαρμακευτική θεραπεία για τη ΝΑ, αλλά έχει πάρει έγκριση ως «neutraceutical», παρέχοντας ακόμα μια ελκυστική επιλογή (λόγω και του θεωρητικού πλεονε-

κλήματος της εκλεκτικότητας στις ολιγομερείς μορφές του Αβ) για τη ήπια νοητική διαταραχή αμνησικού τύπου, αλλά και μια ενδεχόμενη επιπρόσθετη ουσία για την εγκυρωμένη (τουλάχιστον ήπια) άνοια στη ΝΑ, τουλάχιστον σε φορείς ΑΡΟΕε4.

Fortasyn Connect: Πρόκειται για φαρμακευτικό τρόφιμο, που περιέχει πολλαπλά σημαντικά διατροφικά μόρια (δοκοσανεξανοϊκό οξύ, εικοσιπεντανοϊκό οξύ, μονοφωσφορική ουριδίνη, χολίνη, φωσφολιπίδια, σεληνίο, βιταμίνες Β12, Β6, C, E και φυλλικό οξύ) και κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Suvenaid® (Nutricia). Ο παραπάνω συνδυασμός μορίων υποστηρίζει τη βιοσύνθεση και ακεραιότητα των νευρωνικών μεμβρανών και των συνάψεων, παρέχοντας κάποια οφέλη σε ασθενείς με ΝΑ, που φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερα όταν χορηγείται στα αρχικά στάδια της νόσου [35]. Έτσι, διατυπώθηκε συναίνεση ειδικών, που προτείνει να θεωρείται ως επιλογή και το σκεύασμα αυτό στα αρχικά στάδια της ΝΑ δηλ. στην ήπια νοητική διαταραχή και στην ήπια άνοια, η χρήση να συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 έτη και να διακόπτεται σε περίπτωση δυσανεξίας, απώλειας αποτελεσματικότητας, ή όταν ο ασθενής εισέρχεται στο μέτριο-σοβαρό στάδιο [36].

Με βάση τα παραπάνω, η αδρή θεραπευτική προσέγγιση, που ακολουθείται στο ιατρείο μας, με αρκετή εξατομίκευση αναλόγως αποτελεσματικότητας-ανοχής, φαίνεται στον Πίνακα 2. Γενικά, η έναρξη αγωγής το συντομότερο δυνατόν, η τιτλοποίηση με τον προβλεπόμενο ρυθμό (αποφεύγοντας χωρίς λόγο καθυστερήσεις) και η συνέχιση χωρίς διακοπές συνοδεύεται από τα μεγαλύτερα οφέλη [3].

Πιθανές μελλοντικές θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια οι κλινικές δοκιμές παραγόντων, που εμποδίζουν τη συσσώρευση αμυλοειδούς Αβ, έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον ως θεραπευτικές παρεμβάσεις, που δεν είναι συμπτωματικές, αλλά στοχεύουν σε έναν από τους βασικούς παθοβιοχημικούς μηχανισμούς της ΝΑ [37]. Μέχρι τη στιγμή που γραφόταν το παρόν άρθρο (αρχές Σεπτεμβρίου 2020), καμία από τις θεραπείες αυτές δεν έχει πάρει έγκριση. Πολλές απ' αυτές, παρά την σημαντική (μερικές φορές θεαματική) ελάττωση του αμυλοειδικού φορτίου, είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα και έχουν πιθανολογηθεί διάφοροι λόγοι γι' αυτό, όπως η χορήγηση σε πιο προχωρημένα στάδια της ΝΑ, η απώλεια και των φυσιολογικών δράσεων του Αβ, ή η στόχευση μεγαλύτερων πολυμερών του Αβ και όχι των ευδιάλυτων ολιγομερών [38, 39]. Όμως τουλάχιστον 3 (και ενδεχομένως 4) μόρια φαίνεται να έχουν αποτελεσματικότητα και υψηλές πιθανότητες για έγκριση προς χρήση [40].

Σε μια συγκριτική ανασκόπηση των διαφόρων διαθέσιμων δεδομένων [40], το μονοκλωνικό αντίσωμα αντουκανουμάμπη (Biogen), σε πρώιμα στάδια της ΝΑ φαίνεται να επιφέρει 27% βελτίωση (σε σχέση με το placebo) σε νοητικές παραμέτρους και 22% σε πα-

Πίνακας 2. Προτεινόμενο σχήμα θεραπευτικής προσέγγισης νόσου Alzheimer, ανάλογα με το στάδιο προσέλευσης, όπως χρησιμοποιείται στο ιατρείο μας. Το σχήμα είναι απλοποιημένο και η εξατομίκευση απαραίτητη (αναλόγως αποτελεσματικότητας-ανοχής)

Στάδιο της νόσου	Χορηγούμενη αγωγή
Ασθενής που προσέρχεται σε ήπια νοτική διαταραχή	
Ήπια νοτική διαταραχή	Εκτιμάται η πιθανότητα έναρξης ginkgo biloba, ή τραμipροσάτς, ή Fortasyn Connect.
Ήπιο στάδιο	Προσθήκη αναστολέα χολινεστεράσης με σταδιακή τιτλοποίηση.
Μέτριο στάδιο	Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει, ή να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβαστιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης αναλόγως ανοχής. Παράλληλα έναρξη και σταδιακή τιτλοποίηση μεμαντίνης. Η τραμipροσάτη ή το Fortasyn Connect, μπορούν να διακοπούν, αλλήλα μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Ασθενής που προσέρχεται σε ήπιο στάδιο	
Ήπιο στάδιο	Έναρξη αναστολέα χολινεστεράσης με σταδιακή τιτλοποίηση. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba ή τραμipροσάτς ή Fortasyn Connect.
Μέτριο στάδιο	Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει, ή αλλήλως να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβαστιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης αναλόγως ανοχής. Παράλληλα έναρξη και σταδιακή τιτλοποίηση μεμαντίνης. Η τραμipροσάτη ή το Fortasyn Connect, μπορούν να διακοπούν, αλλήλα μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Ασθενής που προσέρχεται σε μέτριο στάδιο	
Μέτριο στάδιο	Η αγωγή μπορεί να ξεκινήσει από αντιχολινεστερασικό ή από μεμαντίνη και μετά την τιτλοποίηση του ενός προστίθεται το δεύτερο. Έτσι, ο ασθενής θα πρέπει να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβαστιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης και επίσης να τιτλοποιηθεί σε 20 mg μεμαντίνης αναλόγως ανοχής. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Ασθενής που προσέρχεται σε σοβαρό στάδιο	
Σοβαρόστάδιο	Έναρξη αγωγής με μεμαντίνη. Εκτιμάται η πιθανότητα προσθήκης αντιχολινεστερασικού και/ή ginkgo biloba.

ραμέτρους συνολικής λειτουργικότητας, με εμφάνιση σχετιζόμενων με το αμυλοειδές απεικονιστικών βλαβών (ΣΑΑΒ) στο 35% των ασθενών, ενώ παράλληλα παρατηρείται σημαντική μείωση του αμυλοειδικού φορτίου (κατά 80%) και του φορτίου πρωτεΐνης τ στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Στην ίδια ανασκόπηση, το μονοκλωνικό αντίσωμα BAN2401 (Eisai) χορηγούμενο σε πρώιμη ΝΑ, με εμφάνιση ΣΑΑΒ στο 10%, παρουσιάζει 47% όφελος σε νοτικές παραμέτρους, αλλήλα όχι στατιστικά σημαντική διαφορά (26%) σε παραμέτρους συνολικής λειτουργικότητας, με 90% μείωση του αμυλοειδικού φορτίου στο PET. Η προαναφερθείσα τραμipροσάτη, υπό την ονομασία ALZ-801 (Alzheon), συνοδεύεται από 125% όφελος

στην νοτική απόδοση, 81% όφελος στην λειτουργικότητα και από απουσία ΣΑΑΒ, όταν χορηγείται σε ομοζυγώτες APOE4/ε4 με ήπια ΝΑ. Ένα ακόμα μονοκλωνικό αντίσωμα, η γκαντενερουμάμη (Roche), στην πρώιμη ΝΑ, συνοδεύεται από 75% μείωση του αμυλοειδικού φορτίου στο PET, με ΣΑΑΒ της τάξης του 28-42%, αποκατάσταση κατά 31% της φωσφο-τ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε σχέση με το placebo (η μεγαλύτερη απ' όλα τα αντισώματα), όμως δεν έχει δείξει μέχρι στιγμής σημαντικά κλινικά οφέλη (οι δοκιμές συνεχίζονται). Από τα παραπάνω μόρια, η αντουκανουμάμη βρίσκεται ήδη υπό έλεγχο του φακέλου στις ΗΠΑ με επιταχυνθείσες διαδικασίες και αναμένεται η απόφαση του FDA.

Βιβλιογραφία

1. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lipka AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;228:408-417.
2. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors do more than inhibit cholinesterase. In: Becker R, Giacobini E (Eds): *Alzheimer's disease. From molecular biology to therapy*. Boston, Birkhauser. 1996:187-204.
3. Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών διαταραχών. Ανατύπωση 2004. Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις.
4. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:1397-1406.
5. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer therapy. In: *Cholinesterases and Cholinesterase inhibitors*. London, Martin Dunitz Ltd, 2000:181-226.
6. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD; «312» Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-488.
7. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;54(Suppl 3):A415.
8. Moghul S, Wilkinson D. Use of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001;1:61-69.
9. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
10. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-241.
11. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
12. Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, Smith F, Hoover T, Gracon S. Long-term tacrine (Cognex) treatment: Effects on nursing home placement and morality. *Neurology* 1996;47:166-177.
13. Kapaki E, Paraskevas GP. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005;21:871-875.
14. Morris JC. Currently available therapy for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Therapy* 6TP.001:1-9. American Academy of Neurology, 53rd Annual Meeting, May 5-11, 2001.
15. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
16. Sabbagh M, Han S, Kim S, Na HR, Lee JH, Kandiah N, et al. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6:382-395.
17. Molinuevo JL, Frölich L, Grossberg GT, Galvin JE, Cummings JL, Krahnke T, Strohmaier C. Responder analysis of a randomized comparison of the 13.3 mg/24 h and 9.5 mg/24 h rivastigmine patch. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:9.
18. Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:341-353.
19. Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013 Sep;28(6):583-591.
20. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, Kunik ME. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:134-147.
21. Glinz D, Gloy VL, Monsch AU, Kressig RW, Patel C, McCord KA, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20093.
22. Lawler E, Avila A. Alzheimer Disease: Monotherapy vs. Combination Therapy. *Am Fam Physician* 2017;95(7):452.
23. Atri A, Rountree SD, Lopez OL, Doody RS. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. *Neurodegener Dis* 2012;10:170-174.
24. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0183586.
25. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An

- Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017;60:401-425. doi: 10.3233/JAD-170424.
26. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-607.
 27. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889-898.
 28. Deardorff WJ, Grossberg GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3267-3279.
 29. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:288-298.
 30. Kocis P, Tolar M, Yu J, Sinko W, Ray S, Blennow K, et al. Elucidating the A β 42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data. *CNS Drugs*. 2017;31(6):495-509.
 31. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, Garceau D. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:1757-1763.
 32. Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, et al. Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The «APOE4 Gene-Dose Effect». *J Prev Alzheimers Dis* 2016;3:219-228.
 33. Martorana A, Motta C, Koch G, Massaia M, Mondino S, Raniero I, et al., Effect of homotaurine in patients with cognitive impairment: results of an Italian observational retrospective study. *JGG* 2018;66:15-20.
 34. Bossù P, Salani F, Ciaramella A, Sacchinelli E, Mosca A, Banaj N, et al. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:285
 35. Rasmussen J. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging* 2019;14:1481-1492.
 36. Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S, et al. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:73
 37. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:73-88.
 38. Panza F, Lozupone M, Dibello V, Greco A, Daniele A, Seripa D, et al. Are antibodies directed against amyloid- β (A β) oligomers the last call for the A β hypothesis of Alzheimer's disease? *Immunotherapy* 2019;11:3-6.
 39. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol*. 2019;85:303-315.
 40. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:95.