

## Kliniczne właściwości memantyny

### The clinical relevance of memantine use

Tomasz Sobó w

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych  
UM w Łodzi  
Kierownik: dr hab. n. med. I. Kłoszewska

**Summary:** Memantine is an NMDA receptor antagonist with moderate affinity, which results in neuroprotective potential due to reducing overstimulation caused by glutamate (excitotoxicity) and simultaneous lack of adverse events (especially psychosis) typical for an antagonist with higher affinity like phencyclidine. In randomized, controlled studies it has been shown that memantine is beneficial in the treatment of moderate to severe dementia of Alzheimer's type and it became the very first compound to be registered for this purpose both in Europe (including Poland) and in the United States. Further investigation require usefulness of memantine in less advanced stages of Alzheimer's disease as well as other types of dementia especially vascular; promising results are shown in dual therapy: memantine + cholinesterase inhibitor.

*Słowa klucze:* memantyna, choroba Alzheimera, badania kliniczne  
*Key words:* memantine, Alzheimer's disease, clinical trials

Współczesne statystyki wskazują na otępienie jako na czwartą główną przyczynę zgonów [1, 2]. Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną występowania zespołów otępiennych w społeczeństwach zachodnich i drugą co do częstości w krajach Dalekiego Wschodu. Dotyczy ona około 5–10% osób powyżej 65 roku życia i prawie połowy populacji powyżej 80 roku życia [3, 4, 5]. Wycinkowe dane polskie sugerują podobne rozpowszechnienie AD jak w krajach zachodnich, uznają ją jednak, tak jak w Japonii, za prawdopodobnie nieco rzadszą niż otępienie naczyniopochodne przyczynę otępienia [6].

W związku z obserwowanym na całym świecie procesem starzenia się społeczeństw prognozy epidemiologiczne dotyczące AD są mało pocieszające. Przy teraźniejszych trendach populacyjnych (i zakładanym braku skutecznego leczenia) oczekiwana liczba chorych na całym świecie może wzrosnąć z obecnych (szacunki WHO) około 60 milionów do około 110 milionów już za 25 lat. Wpływ tej rozpowszechniającej się

epidemii na społeczeństwa zachodnie, a w szczególności na ich budżety, jest trudny do oszacowania.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat choroba Alzheimera stała się jednym z priorytetów naukowych w Stanach Zjednoczonych, Europie i Japonii. Obserwujemy niezwykle wręcz szybki postęp wiedzy w zakresie rozumienia czynników genetycznych, pozagenetycznych czynników ryzyka, biologii molekularnej, neuropatologii, badań klinicznych – mających na celu wprowadzenie interwencji ograniczających ryzyko wystąpienia choroby, opóźnianie jej pojawiania się u konkretnego pacjenta – czy wreszcie leczenia. Niniejszy artykuł poświęcony będzie nowej strategii w leczeniu AD polegającej na modulowaniu pobudzającej aktywności glutaminianergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

### **Badania neurochemiczne w chorobie Alzheimera a aktualne strategie leczenia (inhibitory cholinesteraz)**

Najlepiej udokumentowanym zaburzeniem neurochemicznym w AD jest deficyt przekaźnictwa cholinergicznego, który uważa się za neurochemiczne podłoże zaburzeń pamięci i niektórych innych objawów stwierdzanych w AD. Systematyczne badania biochemii mózgu chorych na AD rozpoczęły się na początku lat 70. zeszłego wieku. Wykazano wtedy deficyt korowych stężeń acetylotransferazy cholinowej (ChAT), oraz inne cechy zaburzeń w układzie cholinergicznym: spadek wychwytu choliny, spadek wydzielania acetylocholino oraz selektywną i relatywnie wczesną w przebiegu choroby utratę neuronów w jądrze podstawnym Meynerta. Wyniki powyższych badań wraz z danymi eksperymentalnymi, pokazującymi wpływ substancji o działaniu antycholinergicznym na pamięć i inne funkcje poznawcze stały się podstawą do sformułowania „cholinergicznnej” hipotezy AD [7, 8, 9, 10]. Nowsze badania wskazały na charakterystyczną sekwencję zdarzeń w rozwoju AD: początkowo patologia w układzie cholinergicznym jest głównie „presynaptyczna” i dotyczy redukcji syntezy ChAT oraz spadku wydzielania acetylocholino, wraz z progresją choroby dochodzi do coraz to znacześniejszej patologii – „synaptycznej” (zaburzenia syntezy transportera i wychwytu acetylocholino, później spadku syntezy acetylocholinesterazy, enzymu degradującego acetylocholino w szczelinie synaptycznej) i wreszcie, w końcowym etapie – do patologii „postsynaptycznej”, z uszkodzeniem wiązania acetylocholino z receptorami i „zdysoncjowaniem” receptorów (najpierw muskarynowych, potem także nikotynowych) z ich przekaźnikami drugiego rzędu [11]. Taki postęp patologii w układzie cholinergicznym wyjaśnia w znacznym stopniu niepowodzenia wczesnych interwencji leczniczych opartych na hipotezie cholinergicznnej. Obecnie jedynymi na świecie lekami o udowodnionej klinicznie skuteczności w AD są inhibitory cholinesteraz (donepezyl, riwastygmina, galantamina oraz niezarejestrowana w Polsce takryna). Leki te dają umiarkowane efekty w zakresie objawowej modyfikacji zaburzeń poznawczych, wykazano także ich korzystny wpływ na inne symptomy AD, takie jak zaburzenia zachowania i niektóre objawy psychopatologiczne (zwłaszcza omamy i urojenia, w mniejszym stopniu apa-

tia, depresja czy lęk); w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano ponadto istotny wpływ stosowania inhibitorów cholinesteraz na codzienne funkcjonowanie chorych [12, 13, 14]. Warto wreszcie podkreślić, że inhibitory cholinesteraz, pomimo względnie wysokiej ceny jednostkowej, są w istocie co najmniej neutralne kosztowo, głównie ze względu na ich istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie i samodzielność chorych, co skutkuje w opóźnieniu konieczności zapewniania im stałej opieki w warunkach domowych lub instytucjonalnych [15, 16]. W próbach klinicznych, obok kilku kolejnych inhibitorów cholinesterazy (w tym obiecujących substancji pochodzenia naturalnego, takich jak hupercyna A czy terpenoidy uzyskiwane z *Salvia officinalis* i *Salvia lavandulaefolia*), są także leki działające na układ cholinergiczny w innych mechanizmach, takie jak agoniści receptora muskarynowego M1, agoniści receptorów nikotynowych oraz modulatory syntezy i wydzielania acetylocholino (np. alfosceran choliny).

### Strategia glutaminianergiczna w leczeniu choroby Alzheimera

Glutaminian jest głównym w OUN neurotransmiterem pobudzającym. Odgrywa kluczową rolę zwłaszcza w korze asocjacyjnej (połączeniach korowo-korowych) oraz większości dróg wiodących do i z hipokampa. W warunkach prawidłowych glutaminian wiąże się z kilkoma różnymi receptorami, co jest uważane, głównie z powodu zjawiska długoterminowego wzmacniania (ang. long-term potentiation, LTP) aktywności neuronalnej, za jedną z neurofizjologicznych podstaw takich procesów, jak uczenie się i tworzenie śladu pamięciowego. Glutaminian łączy się z receptorami zarówno metabotropowymi (receptory związane z białkami G mającymi bezpośredni wpływ na przekaźniki drugiego rzędu, takie jak fosfatydyloinozitol), jak i jonotropowymi (NMDA, AMPA i kainianowymi), które tworzą kanały jonowe otwierające się w następstwie stymulacji glutaminianem, co prowadzi do napływu do komórki jonów sodu i wapnia i wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału [17].

Nadmierne pobudzenie receptorów NMDA i następne uszkodzenie neuronów (ang. excitotoxicity, toksyczność z pobudzenia) jest uważane za jeden z czynników wiodących do przewlekłych procesów zwyrodnieniowych w różnych ośrodkach, w tym w chorobie Alzheimera [18, 19]. W badaniach *in vitro* wykazano, że peptydy A $\beta$ , odkładające się w mózgu chorych z AD pod postacią blaszek amyloidowych, zwiększają transmisję glutaminianergiczną w warunkach depolaryzacji [20]; efekt ten jest prawdopodobnie związany ze stymulowaniem przez A $\beta$  syntezy tlenku azotu (NO) przez mikroglej, który to tlenek azotu jest znanym, bezpośrednim aktywatorem uwalniania glutaminianu [21]. A $\beta$  ponadto hamuje wychwytywanie glutaminianu przez komórki glejowe [22], nasilając jego działanie toksyczne. Samo zresztą uszkodzenie komórek (np. w wyniku niedokrwienia) zwiększa syntezę prekursorowego białka amyloidu ( $\beta$ APP), co prowadzi do niekorzystnego sprzężenia zwrotnego i nasilenia toksyczności glutaminianu. W szeregu badań przedklinicznych wykazano, że antagoniści NMDA (m.in. memantyna) zapobiegają neurotoksyczności wywołanej

glutaminianem [23]. Stosowanie jako leków o działaniu neuroprotekcijnym silnych blokerów receptora NMDA (takich jak fencyklidyna czy dizocylpina) ogranicza istotnie występowanie poważnych objawów niepożądanych, przede wszystkim psychoz [24]. Podobne ryzyko, wynikające z hamowania przekaźnictwa zarówno fizjologicznego, jak i w warunkach nadmiernej aktywacji, niesie wykorzystywana w leczeniu choroby Parkinsona amantadyna.

Memantyna należy do grupy związków łączących się z receptorem NMDA ze średnią siłą i blokujących go względnie selektywnie w warunkach nadmiernego pobudzenia glutaminianem [25]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że memantyna wykazuje działanie neuroprotekcyjne także wobec działania peptydu A $\beta$  (hamuje proces apoptycznej śmierci neuronów indukowanej A $\beta$ ) oraz w istotnych dla patogenezы choroby Alzheimera strukturach, takich jak jądro podstawne Meynerta [26, 27]. Powyższe mechanizmy stanowiły podstawy teoretyczne prób zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera i innych otępień.

### **Memantyna w leczeniu choroby Alzheimera**

Memantyna jest stosowana w leczeniu otępień w Niemczech od ponad 10 lat, dopiero jednak badania kliniczne przeprowadzone w ostatnich latach pozwoliły na jej europejską (European Union Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP; luty 2002), a przed kilkoma miesiącami także amerykańską (FDA, październik 2003), rejestrację jako leku do leczenia umiarkowanie i znacznie nasilonego otępienia w chorobie Alzheimera. Warto zwrócić uwagę, że w odniesieniu do otępienia o nasileniu znacznym memantyna jest jedynym zarejestrowanym lekiem (inhibitory cholinesterazy uzyskały wskazanie do leczenia lekko i umiarkowanie nasilonego otępienia).

Pierwsze kontrolowane badania kliniczne z wykorzystaniem memantyny przeprowadzono na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego stulecia. W badaniach tych nie selekcjonowano jednak chorych pod względem rodzaju otępienia oraz nie wykorzystywano standardowych narzędzi do oceny efektów leczenia, stąd ich relatywnie mała wartość praktyczna i całkowita nieprzydatność do celów rejestracyjnych [28, 29, 30].

Winblad i Poritis [31] przeprowadzili pierwsze randomizowane badanie z wykorzystaniem memantyny, w którym diagnozowano chorych według współczesnych kryteriów diagnostycznych. Do 12-tygodniowej próby, prowadzonej w domach opieki na Łotwie, włączono 166 chorych ze znacznie nasilonym otępieniem (MMSE<10) typu Alzheimera lub naczyniopochodnym. Badacze wykazali istotną poprawę w obu grupach chorych w skali oceny globalnej (Clinical Global Impression of Change Scale) oraz w skali do oceny niektórych aspektów ich funkcjonowania (m.in. zależności od opiekuna). Wobec zachęcających wyników pracy Winblada i Poritisa, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo wśród chorych z umiarkowanie i znacznie nasilonym otępieniem typu AD mieszkających w społeczności [32]. W tym 28-tygodniowym badaniu wykazano w grupie 252 chorych istotną poprawę nie tylko w skalach do oceny ogólnej (CIBIC-Plus) oraz aktywności dnia codziennego (ADL), ale

także w niektórych aspektach funkcji poznawczych mierzonych za pomocą narzędzia specyficznego przygotowanego do oceny chorych ze znacznie nasilonym otępieniem (ang. Severe Impairment Battery, SIB).

Wieloletnie doświadczenia lekarzy niemieckich wskazują na dobrą tolerancję połączenia memantyny z inhibitorami cholinesterazy [33], niemniej jednak skuteczność takiego postępowania była do niedawna wyłącznie intuicyjna i opierała się na przekonaniu o synergistycznym działaniu leków o różnych mechanizmach działania. Taka łączona terapia została niedawno oceniona w randomizowanym badaniu klinicznym. Do badania zakwalifikowano ponad 400 chorych leczonych stabilną dawką donepezylu przez co najmniej 6 miesięcy i dodawano memantynę (20 mg/dobę) lub placebo; okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, zastosowano skale do oceny globalnej (CIBIC-Plus), aktywności dnia codziennego (ADCS-ADL) i funkcji poznawczych (SIB), a ponadto zaburzeń zachowania i objawów psychicznych. (Neuropsychiatric Inventory, NPI). We wszystkich ocenianych aspektach terapia łączona (donepezyl + memantyna) okazała się skuteczniejsza od stosowania samego donepezylu, leku o ustalonej pozycji w leczeniu AD [34].

Otwarte pozostaje pytanie, czy korzystne efekty działania memantyny obserwowane w umiarkowanym i znacznie nasilonym otępieniu typu AD przekładają się także na skuteczność we wcześniejszych stadiach choroby; aktualnie prowadzone jest (także z udziałem polskich badaczy) odpowiednie wielośrodkowe randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne.

### **Memantyna w otępieniach niealzheimerowskich**

Memantyna została sprawdzona w dwóch randomizowanych badaniach u chorych z lekko i umiarkowanie nasilonym otępieniem naczyniopochodnym. W obu badaniach wykazano istotny wpływ leczenia na zaburzenia funkcji poznawczych, mierzone za pomocą skali ADAS-cog [35, 36]; co ciekawe, odpowiedź na leczenie była lepsza u chorych z bardziej nasilonym deficytem poznawczym [36]. Ponadto, korzystne działanie memantyny w otępieniu naczyniopochodnym prawdopodobnie dotyczy w większym stopniu chorych z podkorowym wariantem otępienia (chorobą małych naczyń) niż chorych z otępieniem wieloudarowym (chorobą dużych naczyń, otępieniem wielozawałowym) [37].

Nie raportowano dotąd prób stosowania memantyny w innych otępieniach pierwotnie zwyrodnieniowych, takich jak otępienie z ciałami Lewy'ego czy czołowo-skroniowe. Korzystny efekt stosowania memantyny wykazano w pilotowym badaniu w grupie 16 chorych z otępieniem alkoholowym (zespołem Wernicke-Korsakowa) [38].

### **Próby zastosowania memantyny w zaburzeniach innych niż otępienia**

Ze względu na mechanizm działania memantyny (działanie cytoprotekcyjne) podjęto szereg prób jej zastosowania w kilku zaburzeniach, o których patogenezie



d'Ídãuë çrdlãcñdödiãriíuë d'dl'drdñië çrë à Lãdíd'Í (ñrëçl' à D'ieürí), ñrë ç à N'ŘŘ. D'ínëläótuçö d'rçdrãñië ñdlãóln çññëläiãriçl' d'ççëlílic' ëlçrdñãr à ëlííl' ñ' çléüó ñëó=r' ö áiełçic' Rëüñöãlëçl'dr, í ñrëçl' d'çç ël'=líic' álëlíöçë, íñálííí ñíñóãçññüö. Íálúrřuçl' d'Íçóëüñrñü d'ççííñ' ñ' d'điãú ñiãëíññíë ñl'drd'çç ëlëríñçíë ç çíããcñíđíë öíëçíýññl'drçü.

## Klinische Eigenschaften von Memantin

### Zusammenfassung

Memantin ist ein Antagonist des Rezeptors NMDA von mittlerer Bindestärke mit dem Rezeptor, was in der neuroprotektiven Wirkung gegen die übermäßige Stimulation mit Glutaminian wirksam ist, bei gleichzeitigem Mangel an unerwünschten Symptomen (besonders Psychosen), die typisch für Antagonisten mit größerer Bindestärke sind, wie Fenizykin. In den randomisierten klinischen Untersuchungen zeigte man die Wirksamkeit von Memantin in der Behandlung der mäßigen und stark intensivierten Demenz in der Alzheimer Krankheit; das Medikament ist das erste, das eine solche Zulassung sowohl in Europa (auch in Polen) als auch in den USA hat. Die Verwandbarkeit von Memantin in weniger fortgeschrittenen Krankheitsphasen der Alzheimer Krankheit erfordert weitere Untersuchungen, auch bei der Behandlung anderer Demenzarten, besonders gefäßderivierter. Die anregenden Ergebnisse bringt die kombinierte Therapie: Memantin + Cholinesteraseinhibitor.

## Les propriétés cliniques de memantine

### Résumé

La memantine est un antagoniste du récepteur NMDA avec la force moyenne de se lier avec le récepteur qui cause la réduction de la stimulation exagérée de glutaminiane (la toxicité d'excitation) et qui ne provoque pas de symptômes défavorables (surtout des psychoses) typiques pour les antagonistes avec la force plus forte de se lier tels que phencyclidine. Les recherches cliniques randomisées démontrent l'efficacité de la memantine dans la thérapie de la démence d'Alzheimer (type modéré et sévère). Ce médicament est le premier de ce genre enregistré en Europe (la Pologne y inclut) et aux États Unis. Les autres applications de la memantine – surtout dans les stades moins avancés de la maladie d'Alzheimer ou dans les autres formes de la démence par exemple d'origine vasculaire – exigent encore d'autres recherches dans l'avenir.

### Piśmiennictwo

1. Wolfson C, Wolfson CB, Asgharian M, M'Lan CM, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB & the Clinical Progression of Dementia Study Group. *A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia*. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1111–1116.
2. Rozzini R, Sabatini T, Barbisoni P, Bellelli G, Trabucchi M. *Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly*. Neurol. 2000; 54: 1014–1019.
3. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS i in. *Prevalence of the Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported*. J. Am. Med. Assoc. 1989; 262: 2551–2556.
4. Bachman DL, Wolf PA, Lin R i in. *Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study*. Neurol. 1992; 42: 115–119.
5. Katzman R, Kawas C. *Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease*. W: Terry RD, Katzman R, Bick KL, red. *Alzheimer's disease*. New York: Raven Press; 1994, s. 105–122.
6. Gabrylewicz T. *Rozpowszechnienie zespołów otępiennych wśród mieszkańców warszawskiej*

- dzielnicy Mokotów w wieku 65–84 lat.* Psychiatr. Pol. 1999; 33: 353–366.
7. Bowen DM, Smith CB, White P. *Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies.* Brain 1976; 99: 459–496.
  8. Davies P, Maloney AJF. *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease.* Lancet 1976; II, 1403.
  9. Perry EK, Gibson PH, Blessed G. *Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia.* J. Neurol. Sc. 1977; 34: 247–265.
  10. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG. *Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in basal forebrain.* Science 1982; 215: 1237–1239.
  11. 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.
  12. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS. *A 24 week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease.* Neurol. 1998; 50: 136–145.
  13. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A. *Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease.* Brit. Med. J. 1999; 318: 633–638.
  14. Wilcock G, Stöffler A, Sahin K, Möbius HJ. *Neuroradiological findings and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment: a subgroup analysis of the two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2000; 10 (supl 3): 360.
  15. Jonsson L. *Pharmacoeconomics of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease.* Pharmacoecon. 2003; 21: 1025–1037.
  16. Sobów T, Kłoszewska I. *Koszty leczenia w chorobie Alzheimer'a – czy stosowanie inhibitorów acetylocholinestazy jest ekonomicznie uzasadnione?* Psychiatr. Pol. 1999; 33: 761–767.
  17. Watkins JC, Evans RH. *Excitatory amino acid transmitters.* Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981; 21: 165–204.
  18. Greenamyre JT, Maragos WF, Albin RL. *Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1988; 12: 421–430.
  19. Winblad B, Möbius HJ, Stöffler A. *Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease – are clinical results supporting the hope?* J. Neural. Transm. 2002; 62: 217–225.
  20. Arias C, Arrieta I, Tapia R. *Beta-amyloid peptide fragment 25–35 potentiates the calcium-dependent release of excitatory amino acids from depolarized hippocampal slices.* J. Neurosc. Res. 1995; 41: 561–566.
  21. Lees GJ. *Contributory mechanism in the causation of neurodegenerative disorders.* Neurosc. 1993; 54: 287–322.
  22. Harris ME, Wang Y, Pedigo NW. *Amyloid beta peptide (25–35) inhibits Na<sup>+</sup>-dependent glutamate uptake in rat hippocampal astrocyte cultures.* J. Neurochem. 1996; 67: 277–286.
  23. Wenk GL, Danysz W, Mobley SL. *MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis.* Eur. J. Pharmacol. 1995; 293: 267–270.
  24. Kornhuber J, Weller M. *Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy.* Biol. Psychiatry 1997; 41: 135–144.
  25. Parsons CG, Danysz W, Quack G. *Memantine is clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: a review of preclinical data.* Neuropharmacol. 1999; 38: 735–767.
  26. Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R. *Memantine prevents beta-amyloid induced neurotoxicity and learning impairments in rats.* Neurobiol. Aging 2002; 23: 23.
  27. Danysz W, Möbius HJ, Parsons CG. *Memantine provides neuroprotection in animal models at therapeutically relevant doses.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 10: 1–12.
  28. Ambrozi L, Danielczyk W. *Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine: results of a phase II double-blind study.* Pharmacopsychiatry 1988; 21: 144–146.

29. Ditzler K. *Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome: a double-blind, placebo controlled trial.* *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 773–780.
30. Gortelmeyer R, Erbler H: *Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome: a double-blind, placebo controlled study.* *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 904–913.
31. Winblad B, Poritis N. *Memantine in severe dementia: results of the M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine).* *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 135–146.
32. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. *Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease.* *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1333–1341.
33. Hartman S, Möbius H. *Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy.* *Int. J. Psychopharm.* 2003; 18: 81–85.
34. Farlow M, Tariot P, Grossberg G, van Dyck C, Gergel I, Graham S, Jin J. *Memantine/Donepezil dual-therapy is superior to Placebo/Donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease.* *Neurol.* 2003; 60 (supl. 10): 412.
35. Orgozozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. *Efficacy and safety of memantine in patient with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300).* *Stroke* 2002; 33: 1834–1839.
36. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A. *A double-blind, placebo-controlled, multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500).* *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 297–305.
37. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. *Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.* *Brit. Med. J.* 2000; 321: 1445–1449.
38. Rustembegovic A, Kundurovic Z, Sapcanin A, Sofic E. *A placebo-controlled study of memantine (Ebixa) in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome.* *Med. Arh.* 2003; 57: 149–50.
39. Hare W, WoldeMussie E, Lai R, Ton H, Ruiz G, Feldmann B, Wijono M, Chun T, Wheeler L. *Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey.* *Surv. Ophthalmol.* 2001; 45 (supl. 3): 284–289.
40. Lipton SA. *Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage.* *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48 (supl. 1): 38–46.
41. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. *Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials.* *Anesthesiol.* 2002; 96: 1053–1061.
42. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. *Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial.* *Pain* 2003; 103: 277–283.
43. Sobów T, Maczkiewicz M, Kłoszewska I. *Donepezil may improve behavioural disturbances in severely demented Alzheimer's disease patients.* 6<sup>th</sup> International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy April 5–8, 2000. Stockholm 2000, s. 228.
44. Feldman H, Gauthier S, Hecker J. *A 24 week randomized double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease.* *Neurol.* 2001; 57: 613–620.
45. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, Sohn H, Danyluk J, Hartman RD, Veach J. *Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits?* *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26: 705–712.
46. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. *A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease.* *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1216–1222.
47. Sobów T, Kłoszewska I, Karlińska I. *Addition of vitamin E to donepezil as a treatment for Alzheimer's disease.* *Alzheimer Rep.* 1999; 2: 143–146.

48. Wimo A, Winblad B, Stöfller A, Wirth Y, Möbius HJ. *Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease*. *Pharmacoecon*. 2003; 21: 327–340.

Otrzymano: 12.12.2003

Zrecenzowano: 29.12.2003

Przyjęto do druku: 26.01.2004

Adres: Tomasz Sobów, dr n. med.  
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych