

Postępy w terapii chorób neurodegeneracyjnych oraz znaczenie farmaceuty klinicznego w interdyscyplinarnej opiece nad pacjentem

Advances in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of the clinical pharmacist in interdisciplinary patient care

Małgorzata Kołtun-Jasion¹, Marta Baranowska-Kuczko²

¹ Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne, charakteryzujące się postępującą i nieodwracalną degeneracją komórek nerwowych, stanowią jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. W związku z wielochorobowością i wynikającą z niej wielolekowością, pacjenci dotknięci tymi schorzeniami wymagają kompleksowej, interdyscyplinarnej opieki, w której farmaceuta kliniczny odgrywa kluczową rolę. Dodatkowo, rozwój nowoczesnych terapii, takich jak terapie genowe, terapie komórkowe czy stosowanie przeciwciał monoklonalnych wymaga specjalistycznego nadzoru farmaceutycznego, obejmującego analizę skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych działań niepożądanych. W niniejszej pracy zaprezentowano krótką charakterystykę wybranych schorzeń o charakterze neurodegeneracyjnym oraz dostępne metody ich farmakoterapii, uwzględniając nowatorskie terapie modyfikujące przebieg choroby oraz przyszłościowe perspektywy terapeutyczne. Ponadto podjęto próbę argumentacji istotnego udziału farmaceuty klinicznego w zespole interdyscyplinarnym uczestniczącym w terapii pacjenta z chorobą Ośrodkowego Układu Nerwowego, a także perspektyw tej roli w kontekście starzenia się społeczeństwa i rosnącej ilości zachorowań. (*Farm Współ* 2025; 18: 15-25) doi: 10.53139/FW.20251809

Słowa kluczowe: neurodegeneracja, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, farmacja kliniczna, opieka koordynowana

Summary

Neurodegenerative diseases, characterized by progressive and irreversible neuronal degeneration, represent one of the most significant challenges in modern medicine. Due to multimorbidity and the resulting polypharmacy, patients affected by these conditions require comprehensive, interdisciplinary care in which the clinical pharmacist plays a pivotal role. Furthermore, the advancement of modern therapeutic approaches, including gene therapies, cell therapies, and monoclonal antibodies, necessitates specialized pharmaceutical oversight. This supervision encompasses the analysis of efficacy, safety, and potential adverse effects of these innovative treatments. This study provides a concise overview of selected neurodegenerative disorders and the available pharmacotherapeutic approaches, emphasizing on novel disease-modifying therapies and future therapeutic perspectives. Additionally, it explores the crucial role of the clinical pharmacist within the interdisciplinary team involved in treating central nervous system disorders. The discussion also considers the evolving significance of this role in the context of an aging population and the increasing prevalence of neurodegenerative diseases. (*Farm Współ* 2025; 18: 15-25) doi: 10.53139/FW.20251809

Keywords: neurodegeneration, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, clinical pharmacy, coordinated care

Choroby o podłożu neurodegeneracyjnym

Proces starzenia się społeczeństw jest długoterminowym trendem demograficznym, który charakteryzuje się zmianami struktury ludności, typowymi dla większości krajów europejskich z rosnącą liczbą osób w wieku podeszłym przy malejącej liczbie urodzeń. Obserwowane w ostatnich dekadach zmiany demograficzne narzucają konieczność opracowywania i wprowadzania nowych rozwiązań w systemie opieki zdrowotnej umożliwiających dopasowanie się do zwiększonej częstości występowania schorzeń przewlekłych związanych z wiekiem [1].

Rosnąca dynamika występowania chorób o podłożu neurodegeneracyjnym jest zjawiskiem obserwowanym na całym świecie. Najnowsze dane dowodzą, że aż 24 miliony chorych cierpi na chorobę Alzheimera i inne schorzenia o podłożu demencyjnym. Z kolei niemal 9 milionów osób zmaga się z chorobą Parkinsona, której częstość występowania podwoiła się w ciągu ostatnich 25 lat [2]. Częstość zachorowań na choroby neurodegeneracyjne wśród polskiego społeczeństwa nie odbiega od szacunków obserwowanych w innych krajach europejskich. Najwyższy odsetek nowozdiagnozowanych przypadków dotyczy choroby Alzheimera i chorób pokrewnych związanych z demencją. Zgodnie z raportem Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2024 roku, liczba nowych przypadków zachorowań na tę chorobę w 2023 roku wyniosła 365,5 tys., co stanowi wzrost o niemal 30 tys. przypadków w porównaniu z rokiem 2014, plasując Polskę na 24 miejscu względem częstości zachorowań wśród krajów europejskich [3].

Etiologia schorzeń o podłożu neurodegeneracyjnym pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Istotną rolę w ich patogenezie przypisuje się współdziałaniu czynników genetycznych, środowiskowych oraz związanych ze stylem życia, prowadzących do rozwoju zaburzeń ruchowych, oraz pozaruchowych – głównie funkcji poznawczych i behawioralnych. Do najczęściej występujących schorzeń o podłożu neurodegeneracyjnym które zostaną omówione w niniejszym przeglądzie, należą m.in. [4]:

- Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD)
- Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) oraz inne rodzaje demencji

Choroba Parkinsona

Patogeneza choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona stanowi jedną z najczęściej diagnozowanych jednostek chorobowych wśród neurodegeneracyjnych schorzeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN). Patofizjologia tego schorzenia opiera się na procesie neurodegeneracyjnym, który wiąże się z odkładaniem patologicznego białka α -synukleiny wewnątrz neuronów. Powstałe w wyniku tego procesu wtręty śródcytoplazmatyczne, znane jako ciała Lewy'ego, prowadzą do stopniowej degradacji komórek neuronów w istocie czarnej i innych obszarach mózgu [5]. Według teorii Braaka odkładanie się ciał Lewy'ego odbywa się w określonej sekwencji, rozpoczynając od dolnych partii pnia mózgu i stopniowo postępując rostralnie, przez pień mózgu, regiony limbiczne i korę nową. Alternatywnie sugeruje się, że proces patologiczny może mieć swój początek w opuszce węchowej [6]. Współczesne badania wskazują, że choroba Parkinsona obejmuje znacznie szerszy zakres neurodegeneracji, uwzględniając zarówno neurony podkorowe, jak i korowe. Chociaż kluczowym mechanizmem chorobowym pozostaje deficyt dopaminergiczny, aktualna koncepcja progresji choroby Parkinsona podkreśla także występowanie zmian w układach serotonergicznym, cholinergicznym, glutaminergicznym czy noradrenergicznym [7].

Leczenie

Ugruntowane terapie

Dotychczasowe strategie farmakoterapeutyczne choroby Parkinsona koncentrują się na modulacji układu dopaminergicznego. Od wielu lat złotym standardem leczenia jest lewodopa – prekursor dopaminy, stosowana w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*, AADC), takimi jak karbidopa i benserazyd. W początkowych stadiach choroby lewodopa wykazuje wysoką skuteczność w redukcji objawów motorycznych, jednak jej długotrwałe stosowanie wiąże się z narastającymi fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, co wymaga modyfikacji schematów dawkowania [8].

Alternatywne strategie obejmują stosowanie agonistów receptorów dopaminowych, wykazujących dłuższy czas działania i mniejsze ryzyko indukcji dyskinez, szczególnie u młodszych pacjentów. Uzupełniającą rolę pełnią inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B), wydłużające czas działania endogennej dopaminy

oraz amantadyna, wykorzystywana w terapii dyskinez. W przypadkach opornych na standardowe leczenie zastosowanie znajdują leki cholinolityczne, ograniczone jednak ze względu na działania niepożądane, szczególnie u pacjentów geriatrycznych [9].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, w przypadku zaawansowanej postaci choroby, opornej na standardową terapię lekami doustnymi lub systemami transdermalnymi, skuteczne mogą być nowoczesne metody, takie jak głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS) oraz terapie infuzyjne: dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą (ang. *levodopa-carbidopa intestinal gel*, LCIG) i ciągły podskórny wlew apomorfiny (ang. *continuous subcutaneous apomorphine infusion*, CSAI) [10].

Badania oceniające skuteczność DBS oraz terapii infuzyjnych potwierdziły ich efektywność w redukcji zaburzeń motorycznych charakterystycznych dla zaawansowanej choroby Parkinsona, w tym fluktuacji ruchowych i dyskinez. Mimo relatywnie korzystnego profilu bezpieczeństwa wspomnianych metod, odnotowano występowanie działań niepożądanych. W przypadku DBS zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko prób samobójczych, natomiast stosowanie LCIG i CSAI wiązało się najczęściej z incydentami gastroenterologicznymi, nadmierną sennością oraz reakcjami skórnymi [10].

Zastosowanie powyższych terapii wymaga spełnienia precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacyjnych. Do kluczowych należą: czas trwania choroby wynoszący co najmniej pięć lat, nieskuteczność leczenia z wykorzystaniem co najmniej trzech leków przeciwparkinsonowskich lub niepowodzenie monoterapii przy jednoczesnej nietolerancji innych leków. W przypadku DBS istotnym kryterium jest również wiek poniżej 70. roku życia. Dodatkowo, pacjenci nie mogą wykazywać objawów otępienia, psychozy, ciężkiej depresji, halucynacji ani zaburzeń kontroli impulsów. Wdrożenie powyższych metod leczenia wymaga zapewnienia pacjentowi kompleksowej, wielospecjalistycznej opieki w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych zajmujących się terapią choroby Parkinsona [10].

Terapie modyfikujące przebieg choroby i nowe kierunki badań

• Pimawanseryna

W 2016 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła pimawanserynę – selektywnego, odwrotnego agonistę receptorów 5-HT_{2A}. Jest to obecnie jedyny lek przeciwpsychotyczny dopuszczony do leczenia psychozy w przebiegu choroby Parkinsona, który nie wykazuje powinowactwa do receptorów dopaminowych D2. Dodatkowo, pimawanseryna działa jako słaby antagonist receptorów sigma-1 [11].

Skuteczność kliniczna pimawanseryny została potwierdzona w metaanalizie obejmującej dane z czterech badań klinicznych z udziałem 680 pacjentów (417 w grupie leczonej, 263 w grupie placebo). Wyniki wskazały na istotne ograniczanie występowania epizodów halucynacji i urojeń w przebiegu choroby Parkinsona, w porównaniu z grupą placebo [11]. Z kolei w metaanalizie oceniającej skuteczność i tolerancję leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w psychozie towarzyszącej chorobie Parkinsona, pimawanseryna okazała się mniej skuteczna niż klozapina, oraz bardziej skuteczna niż kwetiapina w redukcji objawów psychotycznych [12].

Ocena profilu bezpieczeństwa pimawanseryny, wykazała brak występowania splątania, bólów głowy oraz wzrostu częstotliwości upadków po zastosowaniu omawianego leku. Ponadto, stwierdzono zmniejszenie częstotliwości występowania niedociśnienia ortostaticznego w porównaniu z grupą placebo [11]. W innym badaniu, oceniającym tolerancję na lek w grupie 433 pacjentów stwierdzono, że pimawanseryna była dobrze tolerowana, bez negatywnego wpływu na objawy motoryczne [13]. Obserwowano jednak możliwość występowania zaburzeń snu, zmiany funkcji behawioralnych, takie jak reakcja niespecyficzna, otępienie z ciałami Lewy'ego, uciezka pacjenta i nieprawidłowości w testach funkcji metabolicznych [14].

Wskazania rejestracyjne pimawanseryny obejmują leczenie halucynacji i urojeń związanych z psychozą w przebiegu choroby Parkinsona. Lek jest dostępny na rynku amerykańskim pod nazwą handlową Nuplazid [12].

• Terapia genowa

Terapia genowa jest nowoczesną metodą leczenia polegającą na wprowadzeniu do komórek pacjenta prawidłowej kopii genu, którego mutacja jest przyczyną choroby. Alternatywnie, celem tej strategii może być aktywacja lub wyciszenie ekspresji określonego genu, bądź wprowadzenie dodatkowego genu terapeutycz-

nego. Dzięki możliwości precyzyjnego oddziaływania na poziomie molekularnym, terapia genowa dąży do trwałego wyeliminowania przyczyn choroby, co stanowi istotne odejście od tradycyjnych metod leczenia objawowego [15].

Główne cele terapii genowej w chorobie Parkinsona obejmują m.in. wygaszanie produkcji określonych białek uczestniczących w rozwoju choroby (np. α -synukleiny), jak również wprowadzanie genów terapeutycznych, których ekspresja ma pozytywny wpływ na stan pacjenta (np. geny związane z biosyntezą dopaminy czy GABA oraz czynników neurotroficznymi) [16].

Kluczową rolę w terapii genowej odgrywają wektory wirusowe, umożliwiające precyzyjne dostarczenie materiału genetycznego do komórek docelowych. Najczęściej stosowane wektory to m.in.:

- Wektory AAV (ang. *adeno-associated virus*), które są szeroko wykorzystywane ze względu na ich zdolność do stabilnej ekspresji genów w neuronach oraz niski poziom immunogenności. Przykładem jest zastosowanie wektorów AAV serotypu 2 do transferu genu dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC), wspierającego produkcję dopaminy [17].
- Lentiwirusy, charakteryzujące się zdolnością do integracji z genomem gospodarza, co pozwala na długotrwałą ekspresję genu terapeutycznego. Są szczególnie użyteczne w dostarczaniu genów kodujących czynniki neurotroficzne, takie jak czynnik neurotroficzny pochodzenia glijowego (GDNF) oraz neurturyna [16].

Jednym z alternatywnych podejść w ramach terapii genowej jest wykorzystanie oligonukleotydów antysensownych (ASO), które umożliwiają precyzyjną regulację ekspresji genów na poziomie posttranskrypcyjnym. W przeciwieństwie do klasycznych strategii terapii genowej, polegających na wprowadzaniu egzogennych kopii genów za pomocą wektorów wirusowych, ASO stanowią syntetyczne, jednoniciowe oligonukleotydy RNA lub DNA o sekwencji komplementarnej do docelowego mRNA. Dzięki specyficznemu wiązaniu się z fragmentem mRNA, ASO mogą indukować jego degradację przez rybonukleazę H lub blokować proces translacji, co skutkuje obniżeniem poziomu docelowego białka w komórkach [18].

W kontekście choroby Parkinsona terapia oparta o ASO ma na celu ograniczenie nadmiernej syntezy α -synukleiny, białka zaangażowanego w procesy

neurodegeneracyjne. Jego patologiczna akumulacja prowadzi do powstawania toksycznych agregatów i formowania ciał Lewy'ego, które są bezpośrednio związane z degeneracją neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Mechanizm działania ASO polegający na selektywnym hamowaniu syntezy białka α -synukleiny może przyczynić się do spowolnienia procesów neurodegeneracyjnych, redukcji neurotoksycznego obciążenia oraz zachowania funkcjonalności neuronów. Pomimo obiecujących wyników w modelach przedklinicznych oraz we wczesnych fazach badań klinicznych, konieczne są dalsze badania mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa tej strategii terapeutycznej [18].

Pomimo obiecujących wyników przedklinicznych, wiele terapii genowych znajduje się w trakcie badań klinicznych fazy II lub III. Przykładem jest terapia AAV2-AADC, która wykazała znamienne poprawę funkcji motorycznych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [19]. Jednakże skuteczność niektórych metod, takich jak transfer neurturyny za pomocą wektorów wirusowych, pozostaje ograniczona z powodu trudności w osiągnięciu odpowiedniego poziomu efektywności terapeutycznej [20].

• Allogeniczne terapie komórkowe

Bemdaneprocel (BRT-DA01) to terapia komórkowa, której celem jest zastąpienie utraconych neuronów dopaminergicznych w mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona, za pomocą komórek progenitorowych pochodzących z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych. Po implantacji, komórki te różnicują się w dojrzałe neurony dopaminergiczne, które integrując się z istniejącymi sieciami neuronalnymi, mają potencjał do odbudowy uszkodzonych struktur mózgowych, co może prowadzić do poprawy funkcji motorycznych i niemotorycznych. W badaniach fazy I, obejmujących 12 pacjentów, terapia wykazała dobrą tolerancję, a po 24 miesiącach od operacji nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z produktem leczniczym. Ponadto, wstępne dane wskazują na poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących upośledzenia motorycznego. Bemdaneprocel uzyskał w 2021 roku oznaczenie Fast Track oraz w 2024 roku status Terapii Zaawansowanej Medycyny Regeneracyjnej od FDA, jednak nie został jeszcze zatwierdzony do leczenia żadnej choroby [21].

Aktualne strategie badawcze opierają się również na poszukiwaniu nowych substancji, należących do

grupy antagonistów receptora adenozynowego A2A, antagonistów receptora 5-HT_{1A}, antagonistów receptora NMDA, jak również kolejnych generacji inhibitorów COMT [5,22].

Choroba Alzheimerera

Choroba Alzheimerera (ang. *Alzheimer disease*, AD) jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną oraz najczęstszą przyczyną demencji na świecie. Początkowo była nazywana otępieniem przedstarczym, jednak obecnie podkreślany jest fakt, że otępienie tego typu może być rozpoznane niezależnie od wieku, w którym pojawiły się pierwsze jego objawy [23].

Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby Alzheimerera wzrasta jednak w sposób ciągły wraz z wiekiem. W grupie wiekowej 65–85 lat zachorowalność na chorobę Alzheimerera podwaja się co 5 lat, osiągając wartości w zakresie 30–50% w grupie pacjentów 85 letnich i starszych [24]. Ponadto istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju AD jest płeć, z obserwowaną, wyraźną dominacją płci żeńskiej jako preferowanej do wcześniejszego rozwoju choroby [23]. Nosicielstwo mutacji allelu ε4 genu apolipoproteiny E (ApoE), zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Alzheimerera niemal trzykrotnie. Dodatkowo, mutacje w genach preseniliny (PSEN1 na chromosomie 14 i PSEN2 na chromosomie 1) są powiązane z chorobą, choć ich występowanie jest stosunkowo rzadkie [25].

Do innych, modyfikowalnych czynników ryzyka ograniczających rozwój AD należą także m.in. stopień wykształcenia, zaangażowanie społeczne oraz przynależność do wspólnot i organizacji, umiarkowana lub wysoka aktywność fizyczna oraz dieta śródziemnomorska. Z kolei podatność na przewlekły stres, epizody depresyjne, choroby metaboliczne (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, hipercholesterolemia, otyłość), zaburzenia snu, używki oraz zanieczyszczenia środowiska zwiększają ryzyko rozwoju choroby [26].

W obrazie neuropatologicznym choroby Alzheimerera wymieniane są dwie charakterystyczne cechy. Pierwszą z nich jest występowanie amorficznych depozytów β-amyloidu (Aβ). Drugą cechą charakterystyczną jest obecność złogów białka tau, głównego składnika splotów neurofibrylarnych. Najnowsza teoria podkreśla istotę zaburzeń degradacji białka będącego prekursorem β-amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP). W badaniach *post mortem* pacjentów z chorobą Alzheimerera wykazano także zmiany w zakresie neurotransmisji cholinergiczej.

Najbardziej charakterystyczną neuropatologiczną cechą AD jest utrata neuronów cholinergiczych zlokalizowanych w zakresie jąder podstawnych kresomózgowia. Tym samym hipoteza cholinergiczna, kaskady β-amyloidu oraz związana z białkiem tau stały się głównymi kierunkami badań nad rozwojem choroby oraz metod jej leczenia [27].

Leczenie

Ugruntowane terapie

Farmakoterapia choroby Alzheimerera opiera się na interwencjach ukierunkowanych na kluczowe mechanizmy patofizjologiczne schorzenia, w tym dysfunkcję układu cholinergicznego oraz ekscytotoksyczność glutaminergiczną. Inhibitory acetylocholinoesterazy (AChEI), takie jak donepezyl i rywastygmina, zwiększają stężenie acetylocholino w przestrzeni synaptycznej poprzez hamowanie enzymów odpowiedzialnych za jej degradację, co prowadzi do poprawy transmisji cholinergiczej i łagodzenia deficytów poznawczych. Donepezyl, będący selektywnym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, wykazuje dodatkowe działanie neuroprotektoryjne poprzez redukcję produkcji amyloidu β oraz modulację receptorów nikotynowych [28]. Rywastygmina, oddziałując również na butyrylocholinoesterazę, wykazuje synergistyczne działanie neuroprotektoryjne, m.in. poprzez aktywację α-sekretazy i zmniejszenie ilości syntetyzowanego Aβ [29]. W późniejszych stadiach choroby zastosowanie znajduje memantyna, niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA, który ogranicza neurotoksyczne działanie nadmiernej aktywacji glutaminianergiczej, stabilizując funkcje poznawcze i redukując nasilenie objawów behawioralnych [30]. Pomimo wykazywanej skuteczności terapeutycznej, stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, głównie o charakterze gastroenterologicznym oraz neurologicznym, co wymaga indywidualizacji leczenia i monitorowania tolerancji farmakoterapii.

Terapie modyfikujące przebieg choroby i nowe kierunki badań

Przeciwciała monoklonalne:

- **Lecanemab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne, podklasy IgG1. Mechanizm działania lecanemabu polega na eliminacji agregatów β-amyloidu, mając na celu spowolnienie progresji choroby Alzheimerera. Preparat Leqembi, zawierający lecanemab jest wskazany do leczenia dorosłych

pacjentów z klinicznym rozpoznaniem łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych i łagodnej demencji spowodowanej chorobą Alzheimera (wczesna choroba Alzheimera), którzy nie są nosicielami genu apolipoproteiny Eε4 (ApoE ε4) lub są heterozygotami z potwierdzoną patologią amyloidu. Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest obecność dwóch kopii genu ApoE ε4 (homozygoty) z uwagi na wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych w postaci obrzęku lub krwawienia do mózgu, znanych jako nieprawidłowości obrazowania związane z amyloidem (ang. *amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) [31].

- **Donanemab** – przeciwciało monoklonalne, wykazujące obiecujące wyniki w zmniejszaniu poziomu β-amyloidu w mózgu i spowalnianiu utraty funkcji poznawczych. Jego stosowanie zostało zatwierdzone przez FDA w 2024 roku, w postaci preparatu Kisunla, w dawce 350 mg/20 ml jako iniekcje dożyłne, podawane raz w miesiącu [32]. Stosowanie donanemabu jest rekomendowane dla dorosłych z wczesnymi objawami choroby Alzheimera, która obejmuje łagodne zaburzenia poznawcze (MCI) lub łagodne stadium choroby otępiennej z potwierdzoną patologią amyloidu [33].

Terapie genowe:

- **Terapia genowa AAV2-BDNF** – Terapia genowa AAV2-BDNF stanowi innowacyjne podejście terapeutyczne, wykorzystujące wektor serotypu 2 wirusa związanego z adenowirusem (AAV2) do transferu genu ludzkiego czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) bezpośrednio do obszarów objętych neurodegeneracją. BDNF odgrywa kluczową rolę w regulacji przeżycia oraz funkcjonowania neuronów w istotnych dla pamięci obwodach neuronalnych, w tym w korze śródwęchowej i hipokampie [34].

W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych choroby Alzheimera terapia AAV2-BDNF wykazała zdolność do zapobiegania degeneracji połączeń synaptycznych oraz przywracania funkcji poznawczych, w tym zdolności uczenia się i pamięci, bez jednoczesnego wpływu na akumulację blaszek amyloidowych. Ponadto, w badaniach obejmujących iniekcję AAV2-BDNF pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRI) do kory śródwęchowej naczelnych (innych niż ludzie) zaobserwowano wzrost ekspresji BDNF zarówno w neuronach tej

struktury, jak i w hipokampie, bez widocznych działań niepożądanych [34].

W lutym 2022 r. rozpoczęto fazę 1 otwartego badania klinicznego tej terapii genowej. W badaniu uczestniczy dwunastu ochotników, w tym sześciu pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera oraz sześciu z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Procedura terapeutyczna obejmuje jednorazową operację z wykorzystaniem MRI, podczas której do kory śródwęchowej wstrzykiwany jest wektor AAV2-BDNF. Po zabiegu pacjenci są poddani dwuletniej obserwacji [34].

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania są bezpieczeństwo terapii, oceniane na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zmiany w funkcjach poznawczych, mierzone za pomocą testów *Ray Auditory Verbal Learning Task* oraz *Benson Complex Figure Draw and Memory*. Drugorzędowe wyniki obejmują zmiany w obrazowaniu FDG-PET, biomarkerach płynu mózgowo-rdzeniowego, w tym poziomie amyloidu, białka tau i neurofilamentów, a także ocenę funkcji poznawczych za pomocą MMSE oraz ADAS-Cog. Badanie planowane jest na okres do 2027 roku [34].

Wstępne wyniki badań wskazują na pozytywny profil bezpieczeństwa oraz potencjalną skuteczność terapii w kontekście ochrony funkcji poznawczych. Wyniki te zostały zaprezentowane na konferencji *Clinical Trials on Alzheimer's Disease* w październiku 2024 r., co stanowi istotny krok w kierunku dalszego rozwoju terapii genowych w leczeniu neurodegeneracji [34].

- **Terapia genowa AAV2-hTERT** – badanie ma na celu ocenę zastosowania terapii genowej dostarczającej aktywną telomerazę (hTERT) przy użyciu wektora AAV. Podstawową funkcją hTERT jest wydłużanie telomerów, czyli końcowych fragmentów chromosomów, które zabezpieczają je przed uszkodzeniem podczas replikacji, a ich skracanie stanowi jedno z ograniczeń proliferacyjnych komórek. Ponadto, wykazano, że hTERT może pełnić funkcje ochronne poprzez mechanizmy niezwiązane bezpośrednio z telomerami, takie jak interakcje z mitochondriami. Co istotne, poziom ekspresji hTERT wykazuje odwrotną korelację z poziomem patologicznego białka tau, co doprowadziło do hipotezy, iż hTERT może chronić neurony przed akumulacją niepra-

widłowych form białka tau w mózgu dorosłego człowieka.

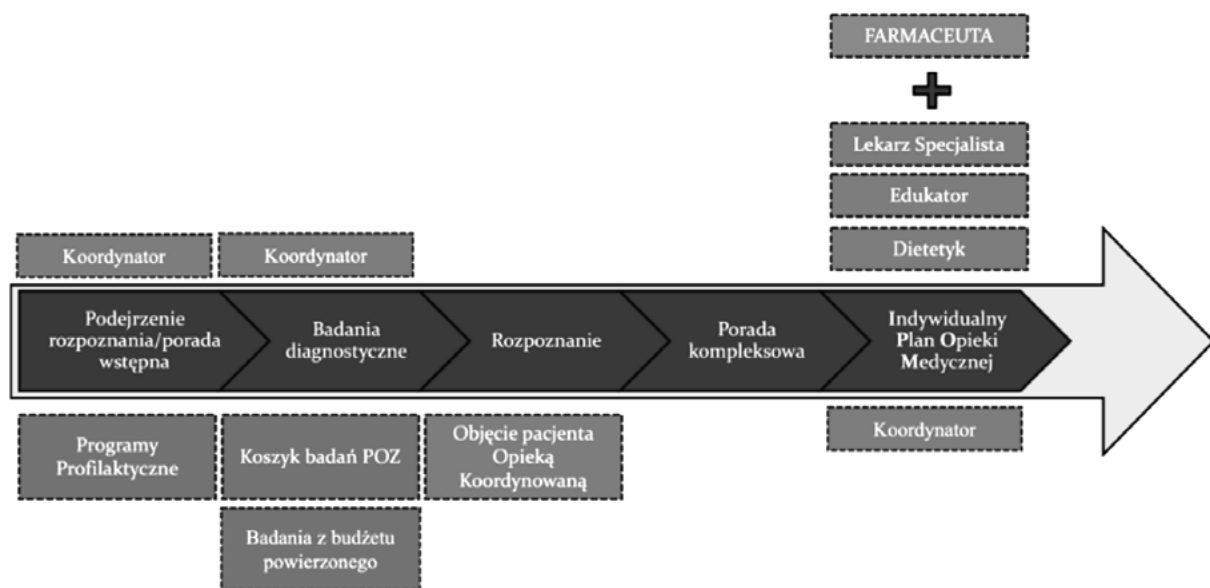
Aktualnie prowadzone badanie kliniczne ma na celu ocenę czy wydłużenie telomerów może zapobiegać, opóźnić lub nawet odwracać progresję choroby Alzheimerera [35].

- **Terapia genowa AAVrh10-APOE2** – W maju 2023 roku rozpoczęto rekrutację do nowego badania klinicznego oceniającego terapię genową z wykorzystaniem wektora wirusowego AAVrh10 do kierowania ekspresją ludzkiego białka apolipoproteiny E2 (APOE2) w ośrodkowym układzie nerwowym. Dotychczasowe badania wykazały, że różne izoformy genu APOE w istotny sposób wpływają na ryzyko rozwoju choroby Alzheimerera – izoforma APOE4 przyspiesza akumulację amyloidu w mózgu, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia choroby, natomiast APOE2 wykazuje efekt ochronny. Badania przedkliniczne przeprowadzone na modelach zwierzęcych, w tym na myszach oraz naczelnych innych niż człowiek, wykazały, że zastosowanie terapii genowej AAVrh10-APOE2 prowadziło do zwiększenia ekspresji pożądanej izoformy APOE2 w tkance mózgowej oraz redukcji

poziomu odkładania amyloidu. Obecnie badanie kliniczne ma na celu ocenę skuteczności tej terapii w spowolnieniu lub zatrzymaniu procesu neurodegeneracyjnego w chorobie Alzheimerera [35].

Rola farmaceuty klinicznego w opiece skoordynowanej nad pacjentem z chorobą neurodegeneracyjną

Jak wskazano w dokumencie „Zdrowa Przyszłość. Ramy strategiczne dla systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030 r.”, Polska jest jednym z najszybciej starzejących się państw Unii Europejskiej, co potwierdzają także prognozy Głównego Urzędu Statystycznego. Konsekwencją tych zmian będzie rosnące zapotrzebowanie na usługi w sektorze ochrony zdrowia, wynikające z rosnącej liczby pacjentów z chorobami przewlekłymi oraz rosnącej populacji osób starszych, charakteryzującej się wielochorobowością i współlistniejącą wielolekowością, nierzadko prowadzącą do polipragmazji. Obie te grupy wymagają szczególnej opieki oraz doradztwa w zakresie istoty chorób, profilaktyki oraz racjonalnej i bezpiecznej farmakoterapii [36].



Rycina 1. Schemat postępowania w opiece skoordynowanej. Na podstawie: raportu NFZ oraz materiałów edukacyjnych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (opracowano na podstawie [36])

Figure 1. Schematic representation of the coordinated care process. Adapted from the report of the National Health Fund (NFZ) and educational materials of the Polish Society of Family Medicine [36]

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, stanowią istotne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej ze względu na ich przewlekły charakter, postępujący przebieg oraz wieloaspektowy wpływ na stan zdrowia pacjenta.

Kluczowym aspektem farmakoterapii pacjentów z chorobą przewlekłą jest indywidualizacja terapii, uwzględniająca różnice dotyczące m.in. wieku pacjenta, przebiegu i stadium choroby oraz odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie zgodnie z Indywidualnym Planem Opieki Medycznej. W myśl definicji opieki koordynowanej terapia chorób o podłożu neurologicznym powinna być wspierana przez podejście wielospecjalistyczne, związane z odpowiednim diagnozowaniem, leczeniem, rehabilitacją oraz wsparciem dietetycznym, prowadzące do poprawy dostępności, jakości oraz efektywności opieki, optymalizacji kosztów, a także rosnącego poziomu satysfakcji pacjenta (rycina 1). W wielu przypadkach kluczowym czynnikiem skuteczności terapii jest także wczesne rozpoczęcie leczenia. Szczególną uwagę zwraca konieczność opracowania efektywnej strategii terapeutycznej w przypadku młodszych pacjentów z wczesnym początkiem choroby, aby jak najdłużej utrzymać ich zdolność do funkcjonowania w społeczeństwie. W obliczu wyzwań związanych z racjonalizacją farmakoterapii rola farmaceuty klinicznego w zespołach opieki koordynowanej staje się kluczowa dla jej optymalizacji [37].

Pomimo wieloletnich, nieudanych prób poszerzenia portfolio skutecznych i powszechnie dostępnych metod leczenia przyczynowego chorób o podłożu neurodegeneracyjnym dotychczas dostępna farmakoterapia zapewniała możliwość wieloletniego (często wieloletniego) leczenia objawowego. Podobne zależności obserwuje się w przypadku innych schorzeń neurodegeneracyjnych, w tym choroby Huntingtona oraz stwardnienia zanikowego bocznego [38].

Postępujący charakter schorzeń neurodegeneracyjnych prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań, takich jak hipotonia ortostatyczna, zaburzenia psychiatryczne, bezsenność, depresja oraz stany lękowe. Optymalizacja leczenia wymaga interdyscyplinarnego podejścia, uwzględniającego nie tylko farmakoterapię, ale także edukację pacjentów oraz monitorowanie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Badanie przeprowadzone przez Foppę i wsp. (2016) na grupie 70 pacjentów z chorobą Parkinsona wykazało, że sześciomiesięczna interwencja farma-

ceuty klinicznego przyczyniła się do istotnej poprawy adherencji do terapii ($p < 0,001$) oraz jakości życia, szczególnie w aspekcie emocjonalnym i redukcji działań niepożądanych, takich jak zaburzenia snu, ilość upadków i dolegliwości żołądkowo-jelitowe ($p = 0,012$). Rola farmaceuty klinicznego nie ogranicza się jedynie do doradztwa w zakresie farmakoterapii, lecz obejmuje również działania edukacyjne skierowane do pacjentów i ich opiekunów. Takie wsparcie przyczynia się do minimalizacji ryzyka polipragmazji oraz niepożądanych interakcji lekowych. Ponadto aktywne uczestnictwo farmaceuty w procesie terapeutycznym może poprawić zrozumienie mechanizmów działania leków, zwiększyć przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz promować zachowania prozdrowotne. Zaangażowanie w działania profilaktyczne oraz wsparcie farmaceuty w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych sprzyjają poprawie adherencji do leczenia, co ma kluczowe znaczenie w kontekście efektywnej terapii chorób neurodegeneracyjnych [37].

Rozwój nowoczesnych metod terapeutycznych takich jak terapie genowe, allogeniczne terapie komórkowe, oligonukleotydy antysensowne (ASO) czy przeciwciała monoklonalne, uwydatnia zasadność włączenia farmaceuty klinicznego do zespołu interdyscyplinarnego. W kontekście zastosowania nowych metod terapeutycznych, farmaceuta kliniczny pełni kluczową rolę w analizie mechanizmów ich działania, monitorowaniu skuteczności oraz wczesnym identyfikowaniu ryzyk związanych z potencjalnymi reakcjami niepożądanymi. Ponadto, farmaceuta ma zasadnicze znaczenie w edukacji pacjentów dostarczając rzetelnych informacji na temat zasadności stosowania nowych terapii, przewidywanych efektów terapeutycznych oraz odpowiednich metod postępowania w trakcie ich wdrażania. Dodatkowo, farmaceuta kliniczny uczestniczy w ocenie dostępności i jakości leków, zapewniając ich zgodność z obowiązującymi normami regulacyjnymi oraz monitorując długoterminowe wyniki terapeutyczne, co stanowi szczególnie istotny element w kontekście chorób przewlekłych i postępujących, takich jak schorzenia neurodegeneracyjne [39]. W badaniu Livezey i wsp. wykazano, że zaangażowanie farmaceuty klinicznego przyczyniło się do zwiększenia dostępności pimawanseryny w leczeniu choroby Parkinsona oraz umożliwiło szybsze rozpoczęcie terapii. Ponadto, inne badania podkreślają rolę farmaceuty klinicznego w zwiększaniu odsetka pacjentów decydujących się na nowoczesne metody leczenia poprzez podniesienie ich

świadomości, a także poprawy efektywności terapii dzięki wdrożeniu terapii monitorowanej oraz zapewnienia ciągłości leczenia [37,40].

Poza oczywistą rolę w monitorowaniu farmakoterapii, rola farmaceuty klinicznego może dotyczyć doradztwa w zakresie dostępnych świadczeń zdrowotnych oraz informacji o dostępnych programach lekowych, co może również wspierać redukcję negatywnych skutków ekonomicznych wynikających z długoterminowej opieki nad chorym. Ponadto wsparcie farmaceuty klinicznego w zakresie wdrażania innowacyjnych rozwiązań mających na celu zwiększenie skuteczności farmakoterapii może przyczynić się do racjonalizacji kosztów i poprawy sytuacji ekonomicznej krajowego funduszu ochrony zdrowia, co w ujęciu przyszłościowym może przełożyć się na poprawę dostępności do świadczeń zdrowotnych [37].

Podsumowanie dotyczące potencjalnych korzyści płynących z udziału farmaceuty klinicznego w multidyscyplinarnym zespole sprawującym opiekę nad pacjentem z chorobą neurologiczną zaprezentowano na poniższym schemacie (rycina 2).

Podsumowanie

W obliczu rosnących kosztów opieki zdrowotnej, zmieniającego się profilu demograficznego społeczeństwa oraz wzrastającej liczby przypadków zachorowań na choroby neurodegeneracyjne, wykorzystanie potencjału farmaceuty klinicznego staje się kluczowym elementem w kierunku bardziej efektywnego i zrównoważonego modelu systemu ochrony zdrowia. Uwzględniając rosnącą dostępność nowoczesnych metod terapeutycznych tj. terapie genowe i komórkowe oraz przeciwciała monoklonalne coraz częściej podkreśla się celowość indywidualizacji i optymalizacji farmakoterapii, co umożliwia poprawę skuteczności leczenia, redukcję działań niepożądanych oraz ograniczenie kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych. Implementacja takich rozwiązań stanowi adekwatną odpowiedź na wyzwania współczesnej medycyny oraz zmieniającej się struktury demograficznej, umożliwiając bardziej efektywną opiekę nad pacjentami z chorobami o podłożu neurodegeneracyjnym.



Rycina 2. Rola farmaceuty klinicznego w zespole opieki koordynowanej (opracowanie własne)

Figure 2. The role of the clinical pharmacist in the coordinated care team (own elaboration)

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Kołtun-Jasion
 Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny,
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 ☎ (+48) 510 082 829
 📧 malgorzata.koltun@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. World Health Organization, 2024; Ageing and health. Dostęp online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (Dostęp: 05.02.2025).
2. World Health Organization, 2023; Parkinson disease. Dostęp online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease> (Dostęp: 05.02.2025).
3. Narodowy Fundusz Zdrowia, 2024; NFZ o zdrowiu. Choroba Alzheimera i choroby pokrewne. Dostęp online: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroba-alzheimera-i-choroby-pokrewne> (Dostęp: 05.02.2025).
4. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186:693-714.
5. Rang H, Dale M, Ritter J, i wsp. Choroby neurodegeneracyjne. W: Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Okopień B (red.). Rang i Dale Farmakologia. Wrocław: Wydawnictwo Edra Urban & Partner; 2021. ss: 533-68.
6. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002;249:iii1-iii5.
7. Absalyamova M, Traktirov D, Burdinskaya V, et al. Molecular basis of the development of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2025;565:292-300.
8. Probst D, Batchu K, Younce JR, et al. Levodopa: From Biological Significance to Continuous Monitoring. *ACS Sens*. 2024;9:3828-39.
9. Isaacson SH, Hauser RA, Pahwa R, et al. Dopamine agonists in Parkinson's disease: Impact of D1-like or D2-like dopamine receptor subtype selectivity and avenues for future treatment. *Clin Park Relat Disord*. 2023;9:100212.
10. Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona—rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Pol Przegl Neurol*. 2022;18:61-84.
11. Mansuri Z, Reddy A, Vadukapuram R, et al. Pimavanserin in the Treatment of Parkinson's Disease Psychosis: Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Clinical Trials. *Innov Clin Neurosci*. 2022,19:46-51.
12. Srisurapanont M, Suradom C, Suttajit S, et al. Second-generation antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: A systematic review and network meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;87:124-33.
13. Ablner V, Brain C, Ballard C, et al. Motor- and cognition-related safety of pimavanserin in patients with Parkinson's disease psychosis. *Front Neurol*. 2022;13:919778.
14. Gu J, Qu Y, Shen Y, et al. Comprehensive analysis of adverse events associated with pimavanserin using the FAERS database. *J Affect Disord*. 2024;362:742-8.
15. Singh K, Sethi P, Datta S, et al. Advances in gene therapy approaches targeting neuro-inflammation in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;98:102321.
16. Saravanan CR, Eisa RFH, Gavia E, et al. The efficacy and safety of gene therapy approaches in Parkinson's disease: A systematic review. *Dis Mon*. 2024;70:101754.
17. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun*. 2021;12:4251.
18. Cole TA, Zhao H, Collier TJ, et al. α -Synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson's disease. *JCI Insight*. 2021;6:e135633.
19. Christine CW, Richardson RM, Van Laar AD, et al. Safety of AADC Gene Therapy for Moderately Advanced Parkinson Disease: Three-Year Outcomes From the PD-1101 Trial. *Neurology*. 2022;98:e40-e50.
20. Warren Olanow C, Bartus RT, Baumann TL, et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78:248-57.
21. Therapeutics, BlueRock Therapeutics advances investigational cell therapy bemandeprocel for treating Parkinson's disease to registrational Phase III clinical trial. 2025. Dostęp online: <https://www.bluerocktx.com/bluerock-therapeutics-investigational-cell-therapy-bemandeprocel-for-parkinsons-disease/>. (Dostęp: 05.02.2025).
22. St Onge E, Vanderhoof M, Miller S. Opicapone (Ongentys): A New COMT Inhibitor for the Treatment of Parkinson's Disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1159-66.
23. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem Pharmacol*. 2023;211:115522.

24. Dumurgier J, Tzourio C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol.* 2020;176:642-8.
25. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021;20:68-80.
26. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, et al. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8:313-21.
27. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397:1577-90.
28. Singh B, Day CM, Abdella S, et al. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *J Control Release.* 2024;367:402-24.
29. Ryvastigmine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <https://www.urpl.gov.pl>. (Dostęp: 05.02.2025).
30. Memantin NeuroPharma. Dostęp online: <https://www.urpl.gov.pl/> (Dostęp: 05.02.2025).
31. Euroimmun. Przełomowa decyzja EMA ws. Leqembi nadzieją dla chorych na chorobę Alzheimerera. 2024. Dostęp online: <https://www.euroimmun.pl/przelomowadecyzja-ema-ws-leqembi-nadzieja-dla-chorych-na-alzheimera/> (Dostęp: 04.02.2025).
32. Kim BH, Kim S, Nam Y, et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Transl Neurodegener.* 2025;14:6.
33. Termedia. FDA zatwierdziła donanemab we wczesnej chorobie Alzheimerera. 2025. Dostęp online: <https://www.termedia.pl/neurologia/FDA-zatwierdziladonanemab-we-wczesnej-chorobie-Alzheimera,56952.html> (Dostęp 04.02.2025).
34. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of AAV2-BDNF Gene Therapy in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05040217?cond=alzheimier&aggFilters=status:rec&term=BDNF&rank=1> (Dostęp: 04.02.2025).
35. Terapiegenowe. Czy terapia genowa da nadzieję pacjentom z chorobą Alzheimerera? 2024; Dostęp online: <https://terapiegenowe.pl/artykuly/czy-terapia-genowa-da-nadzieje-pacjentom-z-choroba-alzheimera/>. (Dostęp: 05.02.2025).
36. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowa przyszłość ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030 r. 2021. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zdrowa-przyszlosc-ramy-strategiczne-rozwoju-systemu-ochrony-zdrowia-na-lata-2021-2027-z-perspektywa-do-2030>. (Dostęp: 05.02.2025).
37. Anderson B, Snider MJ, Hansen M, et al. Benefit of clinical pharmacists in neurology clinics at an academic medical center. *J Am Pharm Assoc.* 2024;64:492-8.
38. Gadhawe DG, Sugandhi VV, Jha SK, et al. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102357.
39. Tichy EM, Prosser B, Doyle D. Expanding the Role of the Pharmacist: Immunoglobulin Therapy and Disease Management in Neuromuscular Disorders. *J Pharm Pract.* 2022;35:106-19.
40. Livezey S, Shah NB, McCormick R, et al. Specialty pharmacist integration into an outpatient neurology clinic improves pimavanserin access. *Ment Health Clin.* 2021;11:187-93.