

# Farmakoterapia otępień w świetle aktualnych dowodów: skuteczność, bezpieczeństwo i kierunki rozwoju

## Pharmacotherapy of dementia in light of current evidence: efficacy, safety and future directions

Kinga Paruch-Nosek

Zakład Farmakologii Katedra Farmakologii i Biologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### Streszczenie

Otępienia pozostają poważnym wyzwaniem zdrowia publicznego, a farmakoterapia objawowa przynosi jedynie umiarkowane korzyści. Inhibitory cholinesterazy i memantyna spowalniają pogorszenie funkcji poznawczych i poprawiają funkcjonowanie w codziennym życiu u niektórych pacjentów, jednak ich wpływ na progresję choroby jest ograniczony. Obecne dowody podkreślają rosnące znaczenie terapii modyfikujących przebieg choroby, które celują w kluczowe procesy patologiczne. Obiecujące podejścia obejmują przeciwciała anti-amyloidowe, strategie anti-tau (przeciwciała, oligonukleotydy antysensowne, inhibitory kinaz), terapie genowe i wektorowe (dostarczanie czynników neurotroficznych przez AAV, modulacja APOE) oraz immunomodulację mikrogleju (TREM2, inflammasom NLRP3). Ponadto, interwencje mitochondrialne i metaboliczne (boostery  $NAD^+$ , aktywacja PGC-1 $\alpha$ , koenzym Q10) oraz terapie mikrobiomowe (probiotyki, prebiotyki, przeszczepy mikrobioty jelitowej) wykazują potencjał w badaniach przedklinicznych i wczesnych badaniach klinicznych. Przyszłe strategie leczenia będą prawdopodobnie integrować podejścia wieloczynnikowe, łącząc interwencje molekularne, immunologiczne i metaboliczne w celu skuteczniejszego spowalniania neurodegeneracji i zachowania funkcji poznawczych, tworząc podstawy dla medycyny precyzyjnej w opiece nad pacjentami z otępieniem. (Gerontol Pol 2025; 33; 283-291) doi: 10.53139/GP.20253336

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, otępienie, inhibitory cholinesterazy, memantyna, terapia anti-amyloidowa

### Abstract

Dementias remain a major public health challenge, with symptomatic pharmacotherapy providing only modest benefits. Cholinesterase inhibitors and memantine slow cognitive decline and improve daily functioning in some patients, however their impact on disease progression is limited. Current evidence highlights the growing importance of disease-modifying therapies, which target core pathological processes. Promising approaches include anti-amyloid antibodies, anti-tau strategies (antibodies, antisense oligonucleotides, kinase inhibitors), gene- and vector-based therapies (AAV-mediated delivery of neurotrophic factors, APOE modulation), and immunomodulation of microglia (TREM2, NLRP3 inflammasome). Additionally, mitochondrial and metabolic interventions ( $NAD^+$  boosters, PGC-1 $\alpha$  activation, CoQ10) and microbiome-based therapies (probiotics, prebiotics, faecal microbiota transplantation) show potential in preclinical and early-stage clinical studies. Future treatment paradigms are expected to integrate multimodal interventions, combining molecular, immunological, and metabolic strategies to more effectively slow neurodegeneration and preserve cognitive function, ultimately offering a precision medicine approach to dementia care. (Gerontol Pol 2025; 33; 283-291) doi: 10.53139/GP.20253336

**Keywords:** Alzheimer's disease, dementia, cholinesterase inhibitors, memantine, anti-amyloid therapy

### Wstęp

Otępienie (łac. *dementia*) stanowi jedno z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego w skali globalnej. Wraz ze starzeniem się populacji,

jego rozpowszechnienie rośnie w sposób lawinowy, co generuje ogromne koszty społeczno-ekonomiczne oraz obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. Klasyczne formy otępień, takie jak choroba Alzheimera, powodują nie tylko pogorszenie funkcji poznaw-

czych, lecz także stopniową utratę samodzielności, co znacząco pogarsza jakość życia osób dotkniętych tą chorobą jak i ich opiekunów.

Zgodnie z najnowszą analizą Global Burden of Disease (GBD) opublikowaną w 2025 roku, całkowita liczba osób żyjących z chorobą Alzheimera i innymi otępieniami w 2021 r. wyniosła około 52,6 miliona. Wskaźnik standaryzowanej częstości występowania (*age-standardized prevalence rate* – ASPR) w 2021 r. dla osób w wieku  $\geq 60$  lat wzrósł nieznacznie w porównaniu z latami wcześniejszymi, co odzwierciedla rosnący problem demograficzny [1]. Analiza z 2024 r. dotycząca udziału czynników metabolicznych (wysoki wskaźnik masy ciała – BMI, podwyższona glukoza na czczo) wykazała, że ich wpływ na śmiertelność i utratę lat życia (Disability-Adjusted Life Years – DALYs) z powodu otępień znacząco wzrósł od 1990 do 2021 roku, szczególnie w krajach o wysokim poziomie rozwoju [2]. Z kolei metaanaliza opublikowana w „The Lancet Public Health” oszacowała, że w 2019 roku na świecie było 57,4 miliona osób z otępieniem (95% przedział ufności: 50,4-65,1 mln). Prognozy wskazują, że liczba ta może znacząco wzrosnąć w najbliższych dekadach, jeśli nie zostaną podjęte skuteczne działania prewencyjne i terapeutyczne [3]. Badanie „Harmonized prevalence estimates of dementia in Europe” (2025) wskazuje duże zróżnicowanie częstości otępień pomiędzy krajami – na przykład od ~4,5% w Szwajcarii do ponad 22% w Hiszpanii w niektórych grupach wiekowych, co podkreśla regionalną heterogeniczność oraz konieczność dostosowania polityk zdrowotnych do specyfiki lokalnej [4]. Jeśli chodzi o Polskę, najnowsze dane również wskazują na istotny wzrost problemu demencji. Według Alzheimer Europe, w Polsce w 2018 r. szacowano 525 084 osób żyjących z otępieniem, co odpowiadało ~1,38% populacji kraju. W raporcie European Dementia Monitor 2023 podkreśla się, możliwy dalszy wzrost obciążenia liczbą pacjentów z demencją w Polsce wraz ze starzeniem się społeczeństwa [5]. Ponadto, w dokumentach krajowych wskazywane są prognozy mówiące o liczbie sięgającej 1 miliona chorych do roku 2050, co obrazuje skalę nadchodzącego wyzwania [6].

Znaczenie kliniczne otępienia jest wielowymiarowe. Po pierwsze, choroba prowadzi do stopniowej utraty funkcji poznawczych, pogorszenia samodzielności oraz rosnącego zapotrzebowania na opiekę długoterminową. Po drugie, obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej i społecznej stale rośnie – nie tylko ze względu na potrzeby medyczne, lecz także psychospołeczne chorych i ich opiekunów. Po trzecie, rosnący koszt ekonomiczny demencji (obejmujący koszty opieki, hospitalizacji,

wsparcia społecznego) wymaga pilnych interwencji z zakresu polityki zdrowotnej. W takim kontekście farmakoterapia – rozumiana jako leczenie farmakologiczne otępień – zyskuje kluczowe znaczenie. Analiza skuteczności, bezpieczeństwa oraz perspektyw rozwoju terapii jest niezbędna, aby sprostać rosnącemu popytowi na skuteczne i dostępne interwencje oraz aby możliwie jak najlepiej wykorzystać zasoby opieki zdrowotnej.

## Farmakoterapia objawowa – stan aktualny

Farmakoterapia objawowa pozostaje podstawą leczenia choroby Alzheimera (AD) w krajach, w których terapię modyfikującą przebieg choroby nie są szeroko dostępne lub obejmują jedynie wybrane grupy pacjentów [7]. Pomimo dynamicznego rozwoju leków przeciwoamylodowych, leki o działaniu objawowym, w tym inhibitory cholinesterazy (ChEI) oraz memantyna, pozostają kluczowe z perspektywy poprawy funkcjonowania pacjentów i spowolnienia narastania deficytów poznawczych. Ich skuteczność i bezpieczeństwo są dobrze udokumentowane w licznych randomizowanych badaniach klinicznych oraz metaanalizach, a wytyczne międzynarodowe nadal rekomendują je jako podstawowe interwencje terapeutyczne w łagodnym i umiarkowanym otępieniu typu choroby Alzheimera [8].

Inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina, galantamina) zwiększają dostępność acetylocholino w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie acetylocholinoesterazy oraz, w przypadku rywastygminy – dodatkowo butyrylocholinoesterazy. Zaburzenia cholinergiczne są jednym z najbardziej udokumentowanych deficytów neurochemicznych w przebiegu AD, związanym z degeneracją neuronów jąder podstawnych. Leki te modulują przewodnictwo synaptyczne i w efekcie poprawiają procesy percepcji, uwagi i pamięci operacyjnej [8]. Randomizowane badania kontrolowane oraz przeglądy systematyczne, w tym analizy Cochrane, jednoznacznie wskazują, że ChEI przynoszą umiarkowaną, ale klinicznie istotną poprawę funkcji poznawczych, stanu ogólnego oraz zdolności do wykonywania codziennych czynności. Efekt ten, widoczny jest zwykle w ciągu 3-6 miesięcy terapii, odpowiada spowolnieniu naturalnego pogarszania się funkcji poznawczych o kilka punktów w skali ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale) lub MMSE (Mini-Mental State Examination). Szczególnie zauważalny jest wpływ na objawy neuropsychiatryczne, takie jak apatia, lęk oraz objawy psychotyczne, o czym donosi opublikowana w JAMA Neurology metaanaliza wykazująca znaczące zmniejszenie nasilenia BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)

w porównaniu z placebo [9]. Działania niepożądane ChEI wynikają przede wszystkim z pobudzenia układu cholinergicznego. Najczęstsze obejmują nudności, biegunki, utratę masy ciała, bezsenność oraz zawroty głowy. Szczególną uwagę zwraca się na ryzyko bradykardii i zaburzeń przewodzenia, które mogą sprzyjać upadkom, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym lub przy polifarmakoterapii. Z tego względu zaleca się monitorowanie tętna oraz dokładną analizę leków współistniejących, zwłaszcza  $\beta$ -blokery czy digoksynę. Dostępność rywastygminy w formie systemu transdermalnego poprawia tolerancję przewodu pokarmowego i umożliwia stabilniejsze uzyskanie efektu terapii [10]. Wytyczne NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i innych towarzystw neurologicznych zgodnie wskazują, że ChEI są terapią pierwszego wyboru w łagodnym i umiarkowanym stadium AD [11]. Stosuje się je również w otępieniu z ciałami Lewy'ego oraz w otępieniu w chorobie Parkinsona, gdzie mogą redukować zaburzenia uwagi i omamy wzrokowe. Ocena skuteczności powinna odbywać się co 3–6 miesięcy, z analizą zarówno testów poznawczych, jak i poziomu funkcjonowania. Przerwanie leczenia powinno być rozważane w przypadku braku jakiegokolwiek obserwowanej korzyści lub istotnych działań niepożądanych [12].

Z kolei memantyna jest selektywnym, niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA o zależnym od napięcia mechanizmie blokowania kanału jonowego. Jej działanie stabilizuje patologicznie nadmierną aktywację glutaminergiczną, która prowadzi do toksyczności wapniowej i dalszych uszkodzeń neuronów w AD. Mechanizm ten stanowi uzupełnienie do terapii cholinergiczych i jest szczególnie istotny w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [13]. Metaanalizy Cochrane oraz liczne badania III fazy wykazały, że memantyna przynosi małą do umiarkowanej poprawę funkcji poznawczych, zachowania oraz zdolności samodzielnego funkcjonowania u chorych z umiarkowanym i ciężkim AD. Korzyści dotyczą również redukcji objawów behawioralnych, takich jak pobudzenie czy agresja. Istotnym jest to, że memantyna wykazuje efekt synergistyczny w połączeniu z ChEI, co wykazano w kilku badaniach i potwierdzono w analizach sieciowych [14]. Profil bezpieczeństwa memantyny jest korzystny, a działania niepożądane zwykle łagodne. Najczęściej występują zawroty głowy, senność, zaparcia lub łagodne objawy neuropsychiatryczne. Lek wymaga dostosowania dawki u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek. Niska częstość objawów niepożądanych sprawia, że memantyna bywa preferowana u pacjentów, którzy nie tolerują ChEI [13]. Wytyczne kliniczne wskazują memantynę jako lek pierwszego wyboru w umiarkowanym i ciężkim AD,

a także jako opcję add-on do ChEI w terapii skojarzonej. Decyzję o wdrożeniu terapii należy podejmować na podstawie oceny nasilenia objawów oraz funkcjonowania pacjenta, uwzględniając ryzyko działań niepożądanych i preferencje opiekunów. W praktyce klinicznej memantyna bywa włączana w momencie, gdy ChEI przestają przynosić korzyść lub gdy obserwuje się nasilające się objawy behawioralne. Połączenie ChEI i memantyny stanowi obecnie jeden z najlepiej udokumentowanych schematów terapeutycznych dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stadium AD. Dostępne dane wskazują, że terapia skojarzona zapewnia niewielką, ale statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcji poznawczych, adaptacji społecznej oraz kontroli objawów behawioralnych w porównaniu z monoterapią [15]. Rekomendacje europejskie dopuszczają taki schemat, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby.

### **Bezpieczeństwo terapii objawowej u osób starszych.**

Populacja geriatryczna jest szczególnie narażona na działania niepożądane leków, ze względu na zmiany farmakokinetyczne, wielochorobowość oraz politerapię. Bezpieczeństwo terapii wymaga uwzględnienia zarówno profilu farmakologicznego leków, jak i specyfiki pacjenta starszego. Najczęstsze działania niepożądane u osób starszych to: nudności, wymioty, biegunka, spadek masy ciała, bezsenność, zawroty głowy, bradykardia i zaburzenia przewodzenia [10]. Strategie minimalizacji działań niepożądanych obejmują: początek terapii od niskich dawek z stopniowym zwiększaniem, stosowanie form transdermalnych (np. plastry rywastygminy), co zmniejsza objawy żołądkowo-jelitowe. Istotnym jest, że terapia skojarzona ChEI + memantyna w umiarkowanej i ciężkiej fazie choroby jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów starszych i przynosi dodatkowe korzyści funkcjonalne, poznawcze i behawioralne. Monitorowanie bezpieczeństwa pozostaje kluczowe, szczególnie w zakresie układu sercowo-naczyniowego, funkcji poznawczych i objawów BPSD. Odpowiednie zarządzanie działaniami niepożądanymi pozwala utrzymać korzyści terapeutyczne przy minimalnym ryzyku.

### **Farmakoterapia objawów behawioralnych – zasady i ograniczenia**

Objawy behawioralne i psychologiczne otępienia (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) obejmują m.in. pobudzenie, agresję, zaburzenia snu, lęk, depresję, omamy i urojenia. Stanowią one

istotny czynnik pogarszający jakość życia pacjentów i opiekunów oraz są częstą przyczyną hospitalizacji. Aktualne wytyczne podkreślają, że farmakoterapia BPSD powinna być strategią drugiego wyboru, stosowaną jedynie w sytuacjach, gdy interwencje nefarmakologiczne są nieskuteczne lub niewystarczające do opanowania objawów zagrażających bezpieczeństwu pacjenta lub otoczenia [16]. Stosowanie farmakoterapii BPSD opiera się na kilku istotnych zasadach. Przede wszystkim farmakoterapię należy dobierać na podstawie dominującego objawu, kontekstu klinicznego oraz etiologii zaburzeń. Ze względu na heterogenność BPSD nie istnieje lek uniwersalny; konieczna jest indywidualizacja decyzji terapeutycznych. Leki stosuje się w możliwie najniższej dawce zapewniającej efekt terapeutyczny. Wieloośrodkowe obserwacje kliniczne wskazują, że długotrwała farmakoterapia – zwłaszcza neuroleptykami – wiąże się z rosnącym ryzykiem działań niepożądanych, dlatego terapię należy regularnie weryfikować, a próby odstawienia podejmować co 4–12 tygodni, jeśli stan kliniczny na to pozwala. Farmakologiczne leczenie BPSD wymaga każdorazowo starannej oceny bilansu ryzyka i potencjalnych korzyści. W populacji geriatrycznej, obciążonej chorobami współistniejącymi i wielolekowością, ryzyko powikłań farmakologicznych (np. kardiologicznych, metabolicznych, neurologicznych) jest istotnie podwyższone [17]. Zgodnie z rekomendacjami American Geriatrics Society oraz European Academy of Neurology, leczenie należy monitorować poprzez: ocenę nasilenia objawów (np. NPI – Neuropsychiatric Inventory), kontrolę parametrów somatycznych (EKG, profil metaboliczny), monitorowanie funkcji poznawczych, bieżącą analizę interakcji lekowych [11]. Główne grupy leków wykorzystywane w farmakoterapii BPSD to:

- Antypsychotyki atypowe (np. risperidon, olanzapina, kwetiapina, breksipirazol) są najczęściej stosowane w leczeniu pobudzenia i objawów psychotycznych, lecz ich skuteczność jest umiarkowana, a ryzyko działań niepożądanych znaczne. Metaanalizy publikowane na łamach *JAMA* i *Lancet Neurology* wykazały zwiększone ryzyko udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z otępieniem. Z tego powodu antypsychotyki powinny być stosowane jedynie w ciężkich, potencjalnie niebezpiecznych objawach [9].
- SSRI (np. sertralina, citalopram) są stosowane w leczeniu depresji i lęku, a także czasem w agresji. Badania wskazują na ich korzystny profil bezpieczeństwa, jednak efektywność w redukcji pobudzenia jest ograniczona. Ponadto citalopram może wydłużać odstęp QT, co wymaga monitorowania EKG [18].

- Leki przeciwpadaczkowe stosowane off-label (np. kwas walproinowy, karbamazepina), wykazują słabą skuteczność w badaniach randomizowanych, a profil bezpieczeństwa jest niekorzystny, obejmując sedację, zaburzenia równowagi i ryzyko upadków. Wytyczne odradzają ich rutynowe stosowanie [19].
- Benzodiazepiny choć mogą przynieść krótkotrwałą poprawę w przypadku ostrego pobudzenia, wiążą się z wysokim ryzykiem majaczenia, paradoksalnej dezynhibicji, upadków oraz uzależnienia. Nie są rekomendowane jako leczenie długoterminowe [20].

### Podejścia eksperymentalne w farmakoterapii objawów behawioralnych

Wobec ograniczonej skuteczności i istotnych zagrożeń związanych z konwencjonalnymi terapiami farmakologicznymi (głównie neuroleptykami i benzodiazepinami), w ostatnich latach rozwijane są interwencje eksperymentalne ukierunkowane na specyficzne mechanizmy neurobiologiczne leżące u podstaw objawów behawioralnych i zaburzeń snu w otępieniu.

Pimawanseryna, selektywny odwrotny agonista/receptorowy antagonist 5-HT<sub>2A</sub>, była badana w leczeniu psychozy związanej z chorobą Alzheimera i innymi otępieniami z celem ograniczenia omamów i urojeń bez znaczącego blokowania receptorów dopaminowych. Dane z badań randomizowanych wskazują na umiarkowaną skuteczność u pacjentów z wyższym nasileniem objawów psychotycznych, przy względnie korzystnym profilu motorycznym; jednak wyniki długoterminowe i bezpieczeństwo (w tym dane dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych) pozostają przedmiotem dyskusji, a kolejne próby kliniczne przyniosły mieszane rezultaty [21].

Połączenie dekstrometorfanu i chinidyny (DM/Q, AVP-923/Nuedexta) wykazało istotną redukcję nasilenia pobudzenia i agitacji w chorobie Alzheimera w kontrolowanych badaniach fazy II/III. Mechanizm ten przypisuje się wielomodalnemu wpływowi dextrometorphanu (antagonizm NMDA, agonizm sigma-1 i modulacja wychwyty monoamin), zaś chinidyna pełni funkcję inhibitora metabolizmu (poprawia biodostępność). Wyniki potwierdzają potencjał terapeutyczny, aczkolwiek konieczne są analizy długoterminowego bezpieczeństwa w real-world oraz ocena interakcji farmakokinetycznych u pacjentów wielolekowych [22].

Kolejna grupa leków to kanabinoide ale badania nad nimi w otępieniu są ograniczone, obejmują niewielkie, krótkotrwałe próby i heterogeniczne preparaty (różne dawki THC/CBD lub olejów konopnych). Systematyczne przeglądy i metaanalizy wskazują na niepewność co

do klinicznej skuteczności w redukcji BPSD — dane nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie korzyści, a bezpieczeństwo w populacji geriatrycznej wymaga dalszej oceny, szczególnie w kontekście ryzyka poznawczego i interakcji lekowych [23].

Poprawa jakości snu jest przedmiotem badań jako element pośrednio wpływający na objawy behawioralne. Trazodon wykazał korzystny wpływ na architekturę snu u pacjentów z otępieniem [24]. Antagonista receptorów oreksyny suvorexant zwiększa całkowity czas snu u pacjentów z chorobą Alzheimera, co może mieć znaczenie kliniczne w kontekście agitacji i zaburzeń rytmu dobowego [25].

Techniki nieinwazyjnej neuromodulacji, w tym powtarzalna stymulacja magnetyczna (rTMS) i przeczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS), wykazują potencjał w modyfikowaniu objawów neuropsychiatrycznych (apatii, depresji, zaburzeń zachowania) poprzez modulację sieci korowo-podkorowych i sieci domyślnej [26]. Pilotażowe i wstępne randomizowane badania raportują korzystne efekty w zakresie apatii i funkcji poznawczych, aczkolwiek heterogeniczność protokołów (miejsca stymulacji, parametry, czas trwania) oraz ograniczona wielkość prób uniemożliwiają obecnie wydanie jednoznacznych rekomendacji [27].

## Nowe terapie i przyszłość leczenia otępień

W ostatnich latach postęp w zrozumieniu patomechanizmów choroby Alzheimera (AD) doprowadził do wprowadzenia monoklonalnych przeciwciał anty-amyloidowych (mAb) jako potencjalnych terapii modyfikujących przebieg choroby. Główne cele tych terapii obejmują redukcję patologicznego nagromadzenia amyloidu  $\beta$  ( $A\beta$ ), spowolnienie progresji poznawczej oraz poprawę funkcjonowania codziennego pacjentów. Meta-analizy systematyczne wskazują, że lekanemab i donanemab wywołują istotną redukcję amyloidu w mózgu, co koreluje z umiarkowanym, ale istotnym klinicznie spowolnieniem pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z wczesnym AD [28–30]. W randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) lekanemab w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie wykazał znaczące spowolnienie pogorszenia w skali CDR-SB i ADAS-Cog w porównaniu z placebo [29]. Meta-analizy sieciowe porównujące różne interwencje farmakologiczne, w tym mAb i interwencje żywieniowe, sugerują, że lekanemab i donanemab przewyższają pod względem efektywności strategie niefarmakologiczne stosowane we wczesnym etapie choroby [30]. Mimo obiecujących efektów terapeutycznych, stosowanie przeciwciał anty-amyloidowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia amyloid-related

imaging abnormalities (ARIA), obejmujących obrzęk mózgu (ARIA-E) oraz mikrókrwawienia (ARIA-H) [28,31,32]. W badaniach fazy III lekanemabu, ARIA-E występowało u około 12–15% pacjentów, z czego większość epizodów była łagodna lub umiarkowana i ustępowała po przerwaniu terapii lub dostosowaniu dawkowania [29,33]. Donanemab wykazuje podobny profil bezpieczeństwa, przy czym częstotliwość ARIA jest zależna od statusu allelu ApoE  $\epsilon 4$  [28,33]. Systematyczne przeglądy porównawcze wskazują, że zarówno lekanemab, donanemab, jak i aducanumab wykazują zdolność do zmniejszania amyloidu i spowolnienia progresji poznawczej, przy różnicach w intensywności efektu oraz bezpieczeństwie [33,34]. Sieciowa meta-analiza 33 RCT sugeruje, że lekanemab wykazuje najbardziej korzystny stosunek efektu klinicznego do ryzyka ARIA, podczas gdy donanemab wykazuje nieco większą skuteczność w redukcji amyloidu, ale także wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych [34]. Mechanistycznie, przeciwciała anty-amyloidowe wiążą się z różnymi formami  $A\beta$  (rozpuszczalnymi oligomerami lub płytkami amyloidowymi), aktywując mikroglej i mechanizmy fagocytarne w celu usunięcia agregatów [32].

Perspektywy dalszego rozwoju obejmują optymalizację schematów dawkowania, badania nad terapiami skojarzonymi (np. anty-tau) oraz precyzyjne dobieranie pacjentów na podstawie biomarkerów (PET amyloidowy, płyn mózgowo-rdzeniowy) [31,32]. Nowoczesne terapie immunologiczne przeciw  $A\beta$ , w tym lekanemab i donanemab, stanowią przełom w leczeniu wczesnej choroby Alzheimera. Ich stosowanie wymaga jednak ścisłego monitorowania bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście ARIA, oraz starannej selekcji pacjentów. Wyniki aktualnych badań wskazują na umiarkowaną, ale istotną klinicznie korzyść w spowolnieniu progresji poznawczej, co otwiera perspektywę dalszego rozwoju terapii modyfikujących przebieg choroby. Przyszłe prace skupiają się na leczeniu prekonceptyjnych stadiów AD, zanim pojawią się objawy oraz łączeniu immunoterapii z neuroprotekcją i terapiami modyfikującymi mikroglej.

Kolejną ważną kwestią jest fakt, że białko tau odgrywa kluczową rolę w patogenezie otępień, zwłaszcza w chorobie Alzheimera, poprzez dysfunkcję mikrotubul, agregację wewnątrzneuronalną oraz propagację patologicznych form tau między neuronami. Mechanistyka taupazji promuje neurodegenerację i zaniki neuronalne [35]. Wzrastająca wiedza o tej patologii implikuje, że terapie skierowane przeciw tau mogą stanowić ważny element leczenia modyfikującego przebieg choroby. Terapie eksperymentalne obejmują przeciwciała anty-tau, inhibitory kinaz odpowiedzialnych za fosforylację tau (np. GSK-3 $\beta$ ), a także oligonukleotydy antysensowne

(ASO) zmniejszające ekspresję tau. W modelach przedklinicznych te interwencje wykazują obiecujące efekty, jednak dane kliniczne są wciąż ograniczone i wymagają dalszych badań. Różne przeciwciała skierowane przeciw tau są obecnie testowane w badaniach klinicznych, przy czym ich skuteczność zależy od rozpoznawanego epitopu tau (np. regiony mikrotubule binding repeat, N-terminal) [36]. Analiza porównawcza klinicznych mAb wykazała, że dobór epitopu może wpływać na zdolność blokowania seedingowej aktywności tau i ograniczania rozprzestrzeniania patologii [37]. Przeciwciała te mogą wiązać rozpuszczalne i agregujące formy tau oraz wspierać mikrofagocytozę przez mikroglej. Kinazy takie jak GSK-3 $\beta$ , CDK5 i inne są kluczowe dla patologicznej fosforylacji tau. Ich inhibitory zostały zaprojektowane w celu zmniejszenia nadmiernej fosforylacji i agregacji tau [38]. Mimo obiecujących wyników w modelach przedklinicznych, przeciążenia związane z działaniami niepożądanymi oraz trudności w dostarczeniu leków do OUN stanowią istotne bariery. ASO, takie jak BIIB080, są projektowane w celu obniżenia ekspresji tau na poziomie mRNA. Pierwsze badania fazy I/II wykazały, że po podaniu ASO dochodzi do redukcji fosforylowanego tau w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz stabilizacji PET tau [39,40]. Analizy bezpieczeństwa sugerują umiarkowaną tolerancję, jednak konieczne są dalsze badania długoterminowe w większych populacjach. Badania przedkliniczne w modelach zwierzęcych dostarczyły dowodów, że zarówno przeciwciała, jak i ASO oraz inhibitory kinaz mogą spowolnić degenerację neuronalną, zmniejszać patologię tau oraz poprawiać funkcje poznawcze [35,39]. Jednak translacja tych wyników do badań klinicznych natrafia na wyzwania: złożoność struktury tau, heterogenność populacji pacjentów, bariery w dostarczaniu leków do mózgu oraz ryzyko immunogenności lub toksyczności. Dotychczasowe dane z badań klinicznych ukierunkowanych na tau wskazują na umiarkowaną tolerancję terapii, ale również potencjalne ryzyko [36,39]. W przypadku ASO obserwowano objawy po iniekcji do mózgu i punkcji lędźwiowej [36]. Przyszłe strategie muszą uwzględniać precyzyjne dopasowanie do pacjenta (np. status biomarkerowy, mutacje MAPT), optymalizację schematów dawkowania oraz monitorowanie długoterminowe pod kątem bezpieczeństwa. Kluczowe obszary rozwoju terapii anty-tau obejmują: rozwój „platform master-protocol” do jednoczesnego testowania wielu kandydatów mAb; projektowanie ASO o większej specyficzności i lepszej penetracji OUN; rozwój lepszych biomarkerów (np. płynowe tau, PET) do identyfikacji pacjentów, którzy najbardziej skorzystają z terapii; terapii skojarzonych (anty-amyloid + anty-tau, immunomodulacja) [36].

Nowoczesne podejścia terapeutyczne w chorobie Alzheimera coraz częściej koncentrują się na modyfikacji genetycznej. Jednym z obiecujących kierunków jest edytowanie genu MAPT (kodującego tau) przy użyciu technologii CRISPR/Cas9, co w modelach przedklinicznych (np. myszy) pozwala na redukcję patologicznej tau i poprawę funkcji poznawczych [41]. Jednocześnie, za pomocą wektorów AAV przenoszone są modyfikatory genetyczne, takie jak adenine base editor (ABE), co umożliwia edycję genu MAPT bez wprowadzania podwójnych złamań DNA. Innym ważnym celem jest APOE  $\epsilon$ 4 – najważniejszy genetyczny czynnik ryzyka sporadycznej choroby Alzheimera. Technologia CRISPR umożliwia konwersję allelu  $\epsilon$ 4 do „bezpieczniejszych” wariantów (np.  $\epsilon$ 3), co może obniżyć ryzyko neurodegeneracji [42]. Ponadto badania obejmują terapie oparte na AAV, które dostarczają geny neurotroficzne, takie jak BDNF czy NGF, by wspierać przeżycie neuronów i funkcje synaptyczne. Kolejną strategią są oligonukleotydy antysensowne (ASO) skierowane przeciw tau lub mRNA powiązanego z jej patologią. ASO mogą zmniejszać poziom tau na poziomie transkrypcyjnym lub modulować alternatywne składanie mRNA, co zostało potwierdzone w modelach przedklinicznych [43]. Choć są to podejścia wciąż eksperymentalne, ich potencjał w leczeniu modyfikującym przebieg choroby jest znaczący, choć pozostaje wiele wyzwań klinicznych, takich jak dostarczanie do OUN, bezpieczeństwo i długotrwałość efektów.

Istotne wydają się być także terapie immunozapalne i modulacja mikrogleju. Coraz więcej dowodów potwierdza, że przewlekły stan zapalny w mózgu – w tym aktywacja mikrogleju – przyczynia się do progresji otępienia. Terapeutyczne strategie obejmują: modulatory TREM2, które mogą zmieniać aktywność mikrogleju, inhibitory NLRP3 inflammasomu, kluczowego elementu kaskady zapalnej, modulację cytokin prozapalnych (np. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), immunomodulację adaptacyjną, jak regulacyjne limfocyty T [44,45].

Nie bez znaczenia pozostają terapie mitochondrialne i metaboliczne. Dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny i zaburzenia metaboliczne są coraz częściej rozważane jako cele terapeutyczne. Interwencje obejmują stymulację biogenezy mitochondrialnej (np. przez PGC-1 $\alpha$ ), użycie NAD<sup>+</sup> boosterów (np. nikotynamid/ribozyd) oraz koenzymu Q10. Choć jest to obszar w fazie wczesnych badań klinicznych, rośnie zainteresowanie terapiami metabolicznymi jako dodatkowymi do klasycznych terapii modyfikujących chorobę [46,47].

Ostatnia metoda leczenia otępienia opiera się na terapii mikrobiomowej. Mikrobiom jelitowy może wpływać na rozwój AD poprzez oś jelito-mózg. W modelach zwierzęcych przeszczepy mikrobioty (FMT) poprawiły

funkcje poznawcze i zmniejszyły patologiczne zmiany  $\beta$ -amyloidowe. Ponadto, terapie oparte na probiotykach, prebiotykach i modyfikacji metabolitów mikrobiotycznych (np. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych) są intensywnie badane jako obiecujące interwencje immunomodulujące i neuroprotektoryjne [48].

## Podsumowanie

Farmakoterapia otępień wciąż koncentruje się głównie na leczeniu objawowym, przy umiarkowanej skuteczności inhibitorów cholinesterazy i memantyny. Jednak najważniejsze perspektywy leżą w rozwoju terapii modyfikujących przebieg choroby. Do najbardziej obiecujących strategii należą przeciwciała anty-amyloidowe,

interwencje anty-tau (przeciwciała, ASO, inhibitory kinaz), terapie genowe i wektorowe (AAV-BDNF/NGF, modulacja APOE), a także immunomodulacja mikrogłęju (TREM2, NLRP3) i interwencje metaboliczne oraz mitochondrialne ( $\text{NAD}^+$ , PGC1 $\alpha$ , CoQ10). Coraz większe znaczenie zyskują także terapie mikrobiomowe, modulujące oś jelito–mózg. Postęp w tych obszarach wskazuje, że przyszłe podejścia będą wieloczynnikowe, integrujące interwencje molekularne, immunologiczne i metaboliczne w celu skuteczniejszego spowalniania neurodegeneracji i poprawy funkcji poznawczych pacjentów.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

## Piśmiennictwo/References

1. Yu, DT, Li, R.X, Sun, et al. Global mortality , prevalence and disability - adjusted life years of Alzheimer ' s disease and other dementias in adults aged 60 years or older , and the impact of the COVID - 19 pandemic : a comprehensive analysis for the global burden of disease 2021. BMC Psychiatry. 2025; 25(1): 503.
2. Zhang, X, Guo, T, Zhang, Y, et al. Global burden of Alzheimer's disease and other dementias attributed to metabolic risks from 1990 to 2021 : results from the global burden of disease study 2021. BMC Psychiatry. 2024;24(1):910.
3. Nichols E, et al. Articles Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050 : an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Heal. 2022;7(2):e105-e125.
4. Börsch-supan A, Douhou,S, Otero MC, Tawiah BB. Harmonized prevalence estimates of dementia in Europe vary strongly with childhood education. Sci Rep. 2025;15(14024):1-10.
5. Prevalence of dementia in Europe Available online: [https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe?language=en&language\\_content\\_entity=en&utm\\_source=chatgpt.com](https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe?language=en&language_content_entity=en&utm_source=chatgpt.com).
6. Biuletyn Informacji Publicznej. Możliwości wsparcia osób żyjących z demencją w zaawansowanym stadium choroby i ich bliskich; Warszawa 2022.
7. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD. Practice guideline update summary : Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development , Dissemination , and Implementation. Neurology. 2018;90(3):126-35.
8. Js B. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2006; 2006(1):CD005593.
9. Schneider LS, Dagerman KS, IP. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294(15):1934-43.
10. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2009;169(9):867-73.
11. National Institute for Health and Care Excellence Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London; 2018.
12. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012;19(9):1159-79.
13. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia ( Review ). Cochrane Database Syst. Rev. 2019; Issue 3: A.
14. Li D, Zhang Y, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil , Galantamine , Rivastigmine , and Memantine for the Treatment of Alzheimer ' s Disease. Front Neurosci. 2019;13:472.

15. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, YK. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):892-904.
16. Mercier C, Rollason V, Eshmauey M, Mendes A, F.G. The treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia: pragmatic recommendations. *Psychogeriatrics*. 2024;24(4):968-82.
17. Watt JA, Porter J, Tavilsup P, et al. Guideline Recommendations on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(5):837-46.e21.
18. Drye LT, Spragg D, Devanand DP, et al. Changes in QTc Interval in the Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD) Randomized Trial. *PLoS One*. 2014;9(6):e98426.
19. Lonergan E, L.J. Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3 :CD0039.
20. American Geriatrics Society. AGS 2023 Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):e102,
21. Ballard C, Youakim JM, Coate B, S.S. Pimavanserin in Alzheimer's Disease Psychosis:Efficacy in Patients with More Pronounced Psychotic Symptoms. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):27-33.
22. Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia:A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(12):1242-54.
23. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD012820.
24. Durak S, Ercan ES, Ardic UA, et al. Effect of methylphenidate on neurocognitive test battery:an evaluation according to the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, subtypes. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):467-74.
25. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia:a randomized trial. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):541-51.
26. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease:a randomized, double-blind study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(5):813-9.
27. Khedr EM, Gamal NF, El-Fetoh NA, et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:27.
28. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, M.Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease:a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1169499.
29. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, E.A. he efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2024;45(8):3583-97.
30. Zeng B, Tang C, Wang J, et al. Pharmacologic and Nutritional Interventions for Early Alzheimer's Disease:A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2024;99(4):1173-86.
31. Alkhalifa AE, Al Mokhlif A, Ali H, et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease:Evidence, ARIA Risk, and Precision Patient Selection. *J Pers Med*. 2025;15(9):437.
32. Zhang B, Li Y, Li H, et al. Therapeutic Advances in Targeting the Amyloid- $\beta$  Pathway for Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2025;15:1101.
33. Chhabra A, Solanki S, Saravanabawan P, et al. A systematic review of the efficacy and safety of anti-amyloid beta monoclonal antibodies in treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(11):1261-9.
34. Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, M.Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease:A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2024;38(3):169-92.
35. Zeng Y, Lian Y, Q.H. Targeting tau in Alzheimer's disease:from mechanisms to clinical therapy. *Neural Regen Res*. 2024;19(7):1489-1498.
36. Congdon EE, S.E. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease:current status and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(10):75.
37. Zhang X, Wang Y, D.Q. Comparing anti-tau antibodies under clinical trials and their epitopes on tau pathologies. *Mol Neurodegener*. 2024;19:12.

38. Chin J, Schrag M, K.E. Therapeutic Advances in Targeting Tau Kinases for Alzheimer's Disease. *Brain*. 2022; 145(5):18.
39. Aron L, Lightwood D, V.D.C. Antisense oligonucleotide therapy targeting tau: recent advances and clinical progress. *Neurotherapeutics*. 2024;21(2):324.
40. BIIB080 Phase 1 Study Groupafety, tolerability, and pharmacodynamics of BIIB080, an antisense oligonucleotide targeting tau in Alzheimer's disease: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29:1234.
41. Xu X, Li D, Zheng X, et al. Base editing of the MAPT gene by AAV-ABE reduces tau pathology in a transgenic Alzheimer's disease mouse model. *J Transl Med*. 2024;22:1133.
42. Huang J, Zhao J, Zhang L, et al. Advances of Genome Editing with CRISPR/Cas9 in Neurodegeneration: The Right Path towards Therapy. *Biomedicines*. 2023;11(12):333.
43. Raitano S, et al. Antisense oligonucleotides for Alzheimer's disease therapy: from the mRNA to miRNA paradigm. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):315.
44. Hou J, Grajales-Reyes G, C.M. TREM2 dependent and independent functions of microglia in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1) :84.
45. Zhang Z, Li M, Li X, et al. Glutamine metabolism modulates microglial NLRP3 inflammasome activity through mitophagy in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2024;21(1):261.
46. Zhao Y, Zhang J, Zheng Y, et al. NAD<sup>+</sup> improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage... through Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):207.
47. Fišar, Z, Hroudová, J. CoQ10 and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2024;13(2):191.
48. Zhang W, Wang F, Yu C, et al. Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13:697234.