



Otępienie - możliwości leczenia zaburzeń kognitywnych i niekognitywnych

Dr hab. Marcin Kołaczkowski

Ogólnopolska konferencja lekarsko-farmaceutyczna „Bezpieczna Farmakoterapia”, Kraków 2016

Agenda

- 1 Otępienie – etiologia, epidemiologia, objawy
 - 2 Farmakoterapia zaburzeń funkcji poznawczych w otępieniu
 - 3 Behawioralne i psychologiczne symptomy demencji (BPSD) jako poważny, niezaspokojony problem medyczny
 - 4 Strategia poszukiwania nowych kandydatów na leki przeciw BPSD na poziomie przedklinicznym
-

Czym jest Otępienie?

Otępienie (demencja) –

jest zespołem stopniowego pogorszenia funkcji poznawczych, powiązanego z **zaburzeniami w zachowaniu** oraz **trudnościami** w codziennym **funkcjonowaniu**

Hersch and Falzgraf, 2007

Najczęstsza **przyczyna?**

→ choroby **neurodegeneracyjne**:

- Choroba **Alzheimer'a** (Dementia of the Alzheimer Type, *DAT*)
– **najczęstsza przyczyna** (ok. **50%**)
- Choroba **Pick'a**
- Choroba **Huntington'a**
- Choroba **Parkinson'a**
- Otępienie z ciałami **Levy'ego**

→ choroby **infekcyjne**:

- Choroba **Creutzfeldt'a-Jacob'a**
(zaliczana również do ch. neurodegeneracyjnych)
- Zakażenie wirusem **HIV/AIDS**
- **Neuroborelioza**

→ zaburzenia **naczyniowe**:

- **Udar** mózgu (otępienie z ostrym początkiem)
- Otępienie **wielozawałowe** (po serii udarów)



Utrata funkcji poznawczych

Dobra wiadomość – częstotliwość występowania demencji spada

Selected Recent Studies of the Dementia Epidemic.				
Study	Outcome	Data Source	Key Findings	Factors
Manton et al. (United States) ¹	Prevalence of severe cognitive impairment	National long-term care survey interviews, 1982–1999	Decline in dementia prevalence among people ≥65 yr of age (5.7% to 2.9%)	Higher educational level, decline in stroke incidence
Langa et al. (United States) ²	Prevalence of cognitive impairment	Ongoing population-based survey of people ≥51 yr of age	Prevalence of cognitive impairment among people ≥70 yr of age (12.2% in 1993 vs. 8.7% in 2002)	Higher educational level; combination of medical, lifestyle, demographic, and social factors
Schrijvers et al. (Rotterdam) ³	Incidence of dementia	Population-based cohort ≥55 yr of age in 1990, extended in 2000	Incidence rate ratios (6.56 per 1000 person-yr in 1990 vs. 4.92 per 1000 person-yr in 2000)	Higher educational level, reduction in vascular risk, decline in stroke incidence
Qiu et al. (Stockholm) ⁴	Prevalence of DSM-III-R dementia*	Cross-sectional survey of people ≥75 yr of age, 1987–1989 and 2001–2004	Age- and sex-standardized dementia prevalence (17.5% in 1987–1989 vs. 17.9% in 2001–2004); lower hazard ratio for death in later cohort suggests decreased dementia incidence	Favorable changes in risk factors, especially vascular risk; healthier lifestyles
Matthews et al. (England) ⁵ †	Prevalence of dementia in 3 regions	Survey interviews of people ≥65 yr of age, 1989–1994 (in CFAS I) and 2008–2011 (in CFAS II)	Dementia prevalence (8.3% in CFAS I vs. 6.5% in CFAS II)	Higher educational level, better prevention of vascular disease

* In the study by Qiu et al., dementia was diagnosed according to the criteria provided in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, third edition, revised (DSM-III-R).

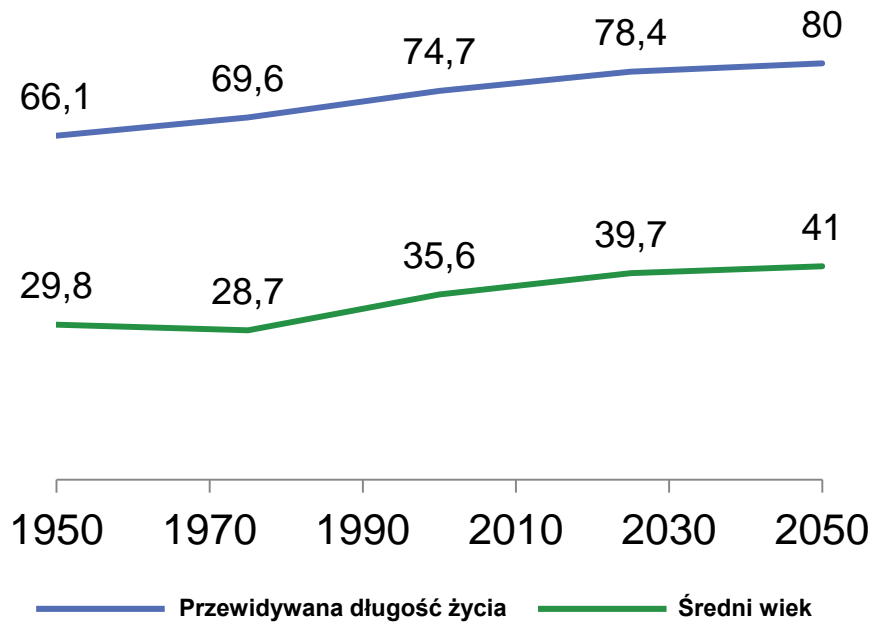
† CFAS denotes Cognitive Function and Ageing Study.

Larsson et al., 2013

Zła wiadomość – liczba pacjentów z demencją stale rośnie...

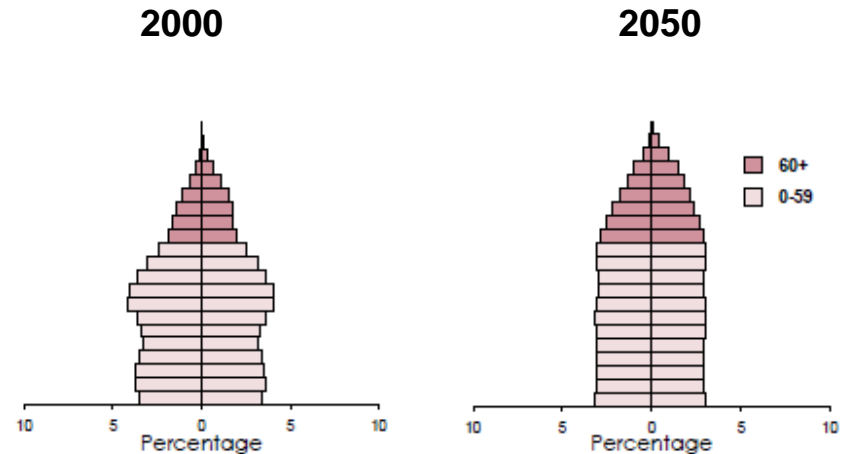
Ludzie żyją coraz dłużej – społeczeństwa się starzeją...

Przewidywana długość życia i średni wiek [w latach]

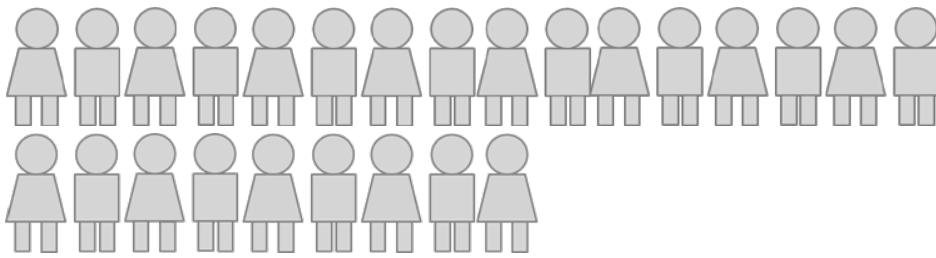


Plassman et al., 2007

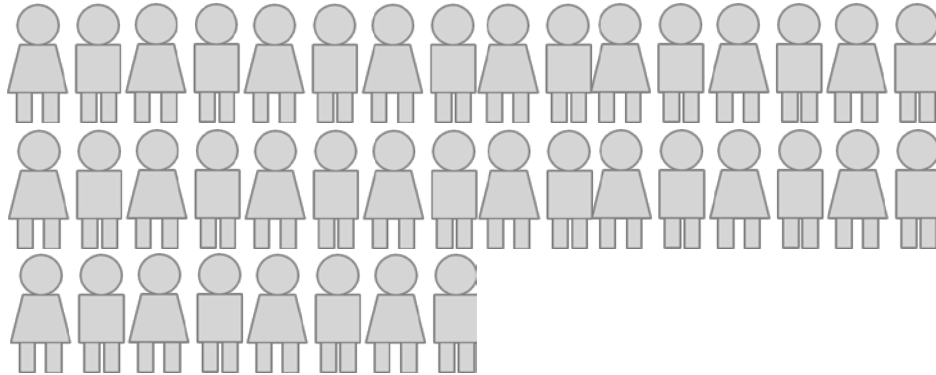
Piramidy wiekowe populacji [w procentach]



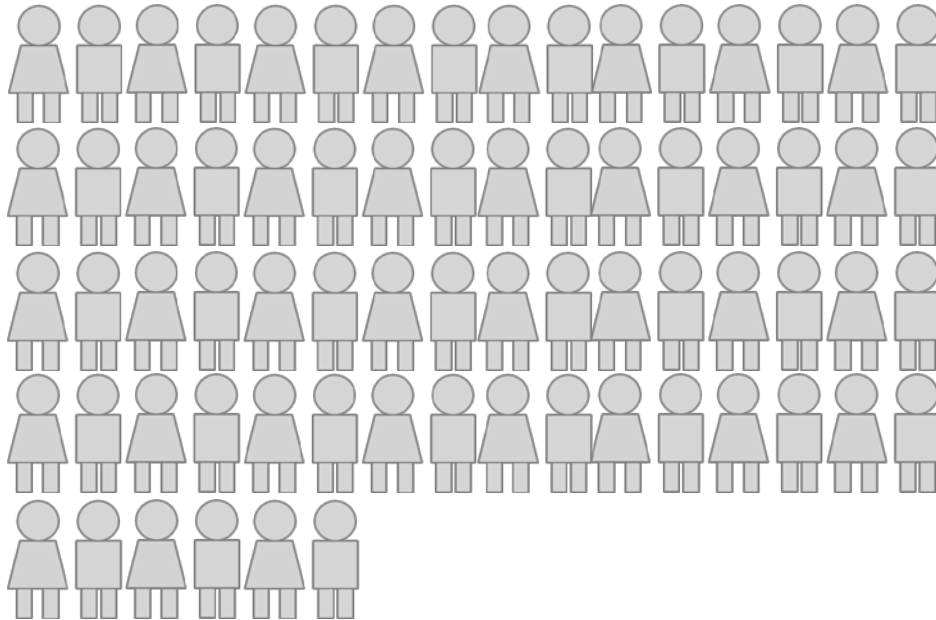
Population Division, DESA, UN



37 m
2015



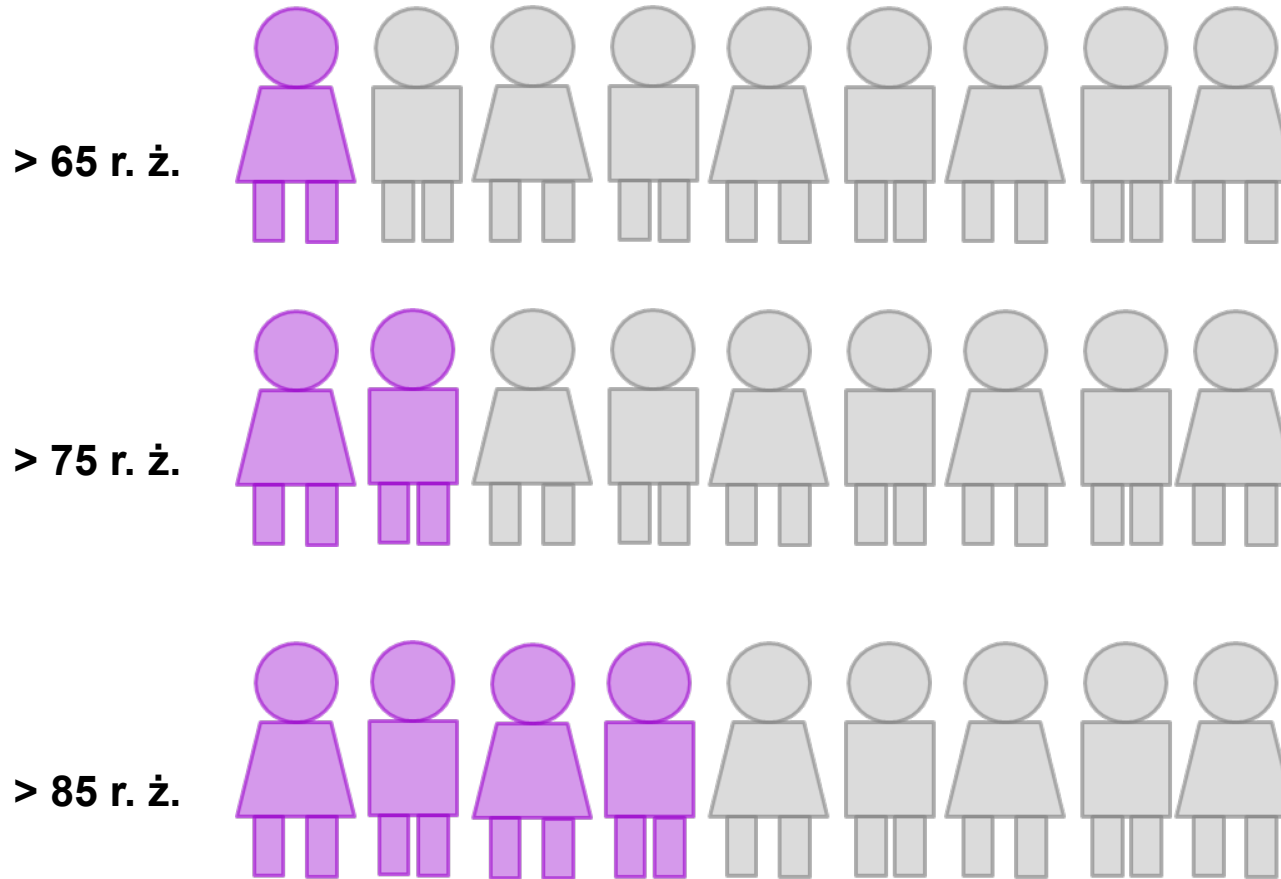
59 m
2030



105 m
2050

B. Winblad et al. Lancet Neurol. 2016, 15, 455
M. Prince et al. Alzheimer's Dis Int. 2015, 84

Liczba chorych z otępieniem znacząco rośnie z wiekiem

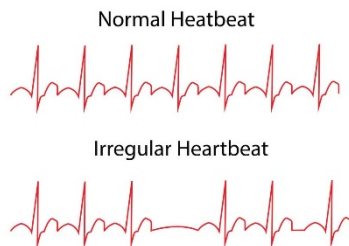


Polska jest najszybciej starzejącym się krajem Unii Europejskiej
Europa jest najszybciej starzejącym się kontynentem...

„Wielochorobowość” – cecha szczególna wieku podeszłego



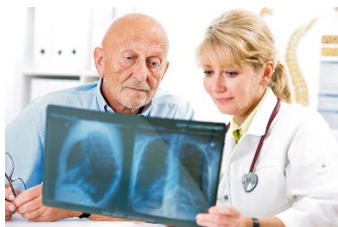
56%



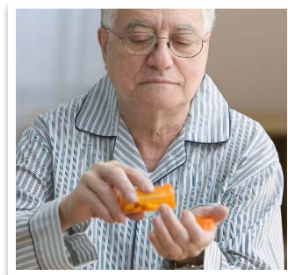
34%



22%



18%



17%

Pacjenci chorują na **4-5 chorób** przewlekłych...
... i przyjmują od kilku do **kilkunastu (!)** leków...



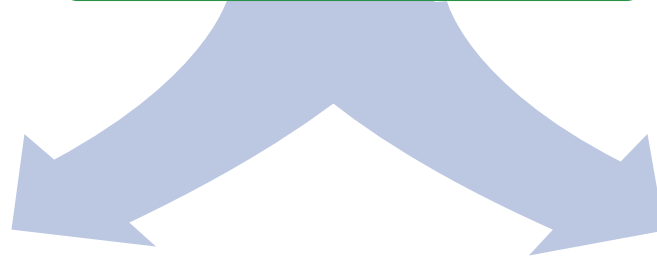
... i jej skutek „wielolekowość”

Cemik

-	Bataloc		14.99
-	Prosol		20.15
-	Furosemid		3.20
-	Alfochol		11.15
-	Diurex	16.99	17.99
-	Buderon		11.99
-	Hydrocort		3.56
-	Isotretinoin	(36-)	45.00
-	Diohexal	30 st. 19.99	19.99
		60 st. 39.98	
-	Zinnol	22.39	27.99
-	Ceritin (promocin)		7.99
-	Ulgise (Magner Total 3.99)		13.99
-	Neo-Mag 6 Taste		10.99
-	Calcium musipoc		0.99
-	Validol		6.99
-	Strepsils Intensis		19.99, 21
-	Pyralgine	5.50	4.14-
-	Spironol		12.00

- Calcium Vitru 120 ml 35.00
- Wit C pruujer 7.00
- Kaldymu e 100 st. 19.00 (19)
- Spironol 0.50 st. 9.00 12.00
- Baderhuu 11.99
- Accord a 60 st. ~~4.65~~ 5.99
- Dera Pili - Sepopt. ~~15.82~~ 12.50
- Choliceo 10.-
- Tjmaek = poolbedea 10.- 8.50
- Proasol 12.65
- Siguokem 15.99
- Feristil-zel 13.99
- ~~Linomax~~ Linomax 19.99
- Allvoet zeb 75g 11.99
- Vollaru 150g telha 25.99
- Otriven Knopke 12.00
- Zuraumeie
- Digascu 1.28

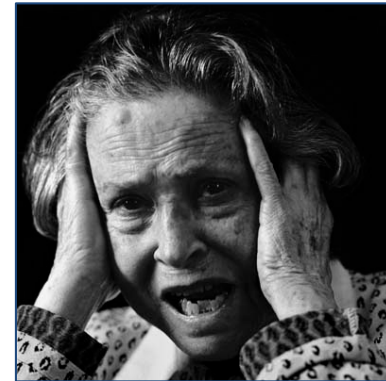
Objawy otępienia



Kognitywne (poznawcze)

Niekognitywne (pozapoznawcze)

???



Objawy kogntywne – definiują pojęcie otępienia

Według Światowej Organizacji Zdrowia(WHO), stopniowemu uszkodzeniu ulegają:

- pamięć
- myślenie
- orientacja
- rozumienie
- liczenie
- zdolność do uczenia się
- język
- ocena



Making sense of Memory Loss

SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S

VS

MEMORY LOSS FROM NORMAL AGING

Forgetting **whole experiences**

Forgetting **part of an experience**

Rarely able to remember later

Often able to remember later

Gradually unable to follow written/spoken directions

Usually able to follow written/spoken directions

Gradually unable to use notes as reminders

Usually able to use notes as reminders

Gradually unable to care for oneself

Usually able to care for oneself



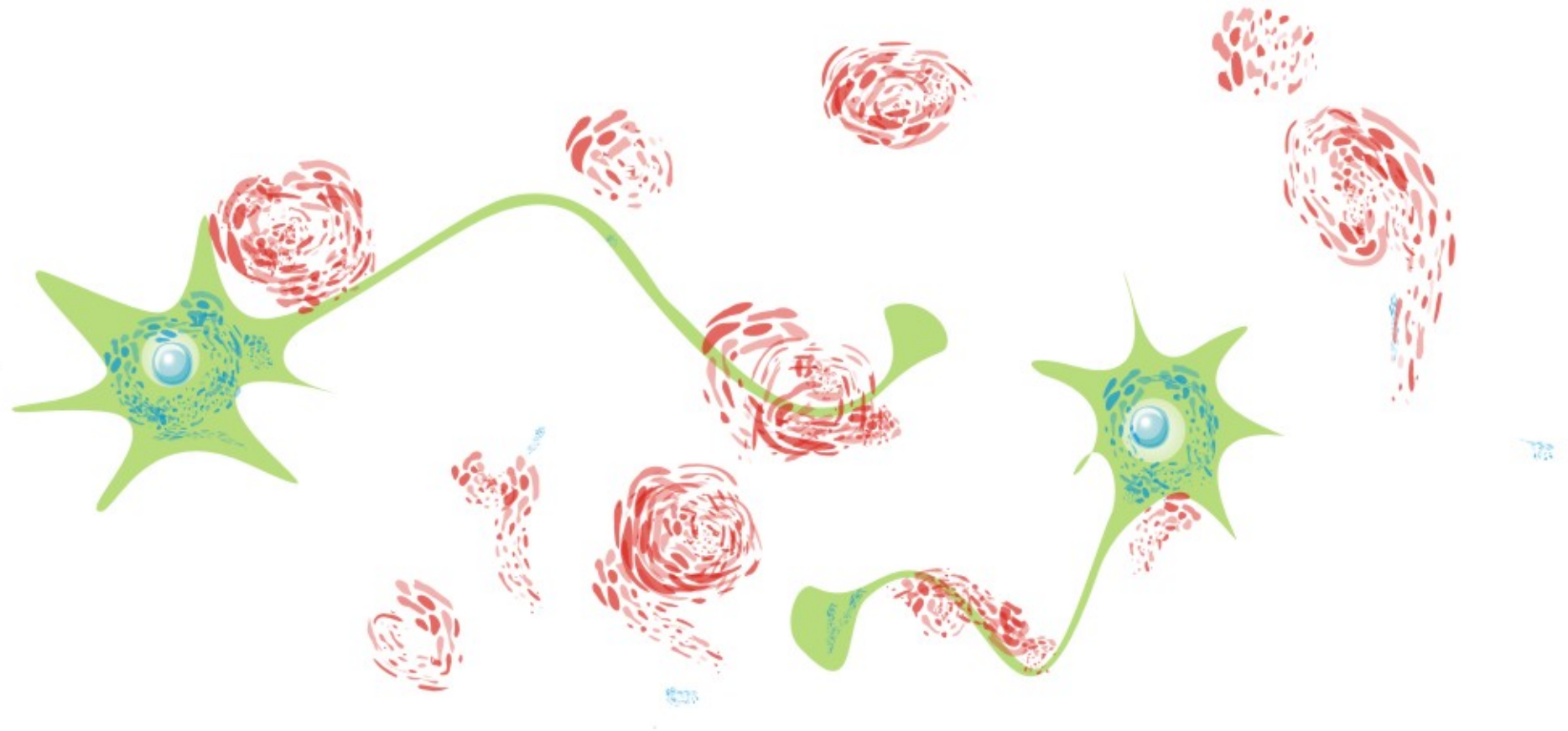
SOURCE: www.ALZ.org

SG

copyright ©2011

SeniorsGuideOnline.com

Neurodegeneracja w Chorobie Alzheimer'a



Reale, M. *et al.* *J. Neuroimmunol.* **2004**, 148, 162

Rees, T. *et al.* *Neurobiol. Aging* **2003**, 24, 777

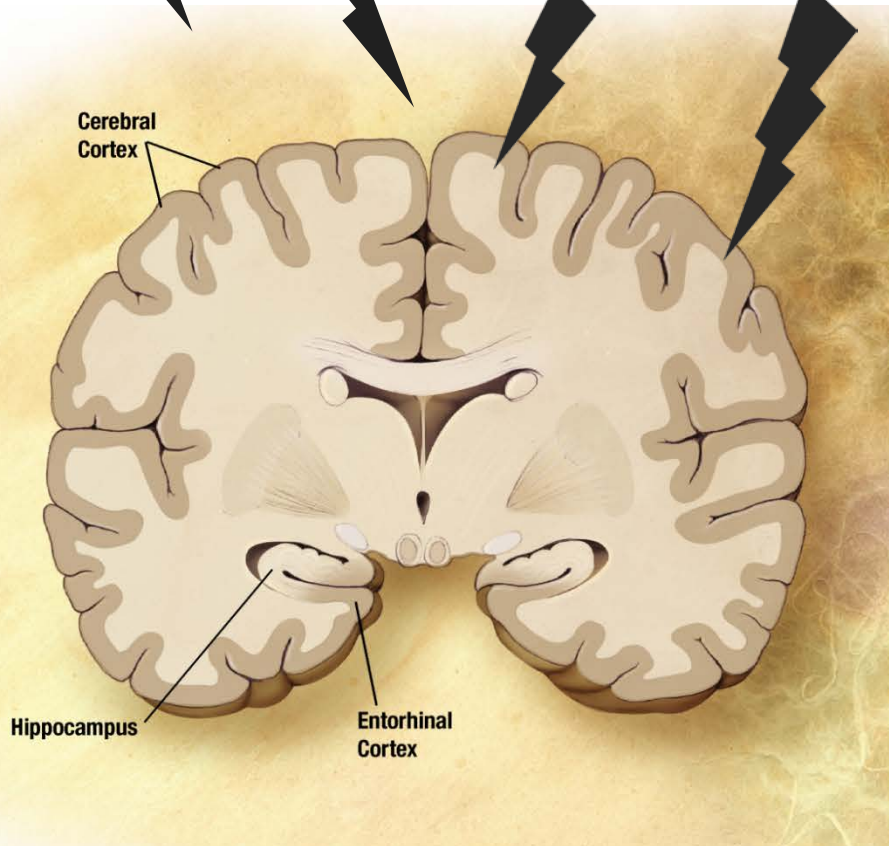


Agregacja białka β -amyloidu

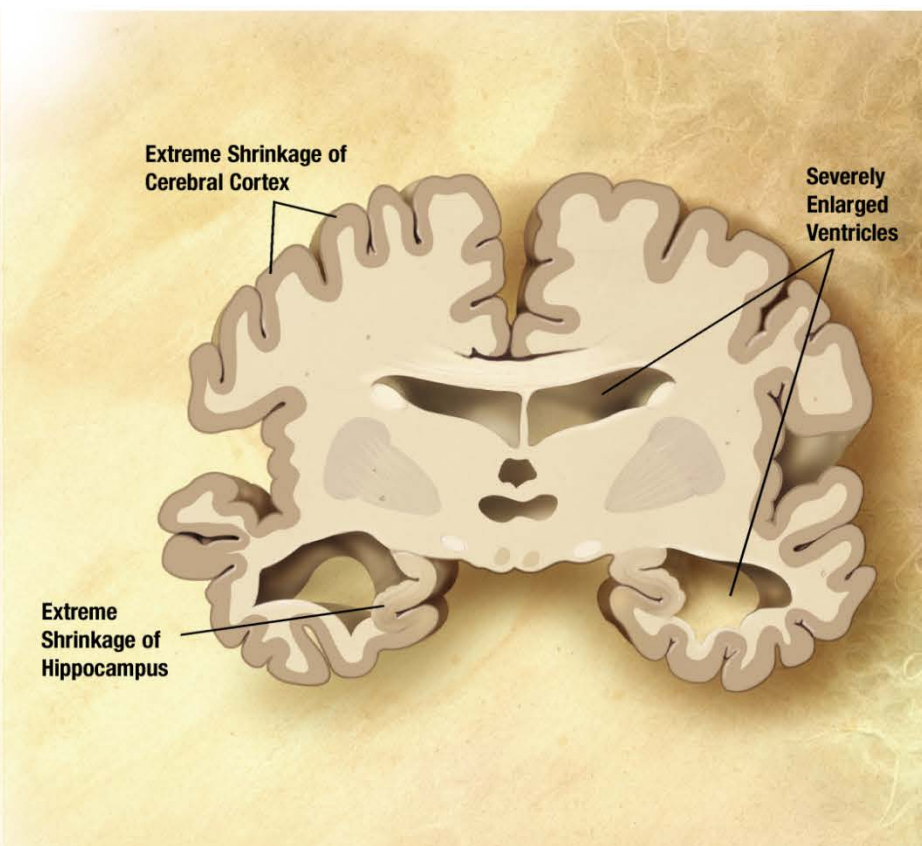
Hiperfosforylacja białka tau

Stres oksydacyjny

Procesy zapalne



Neurodegeneracja Otępienie

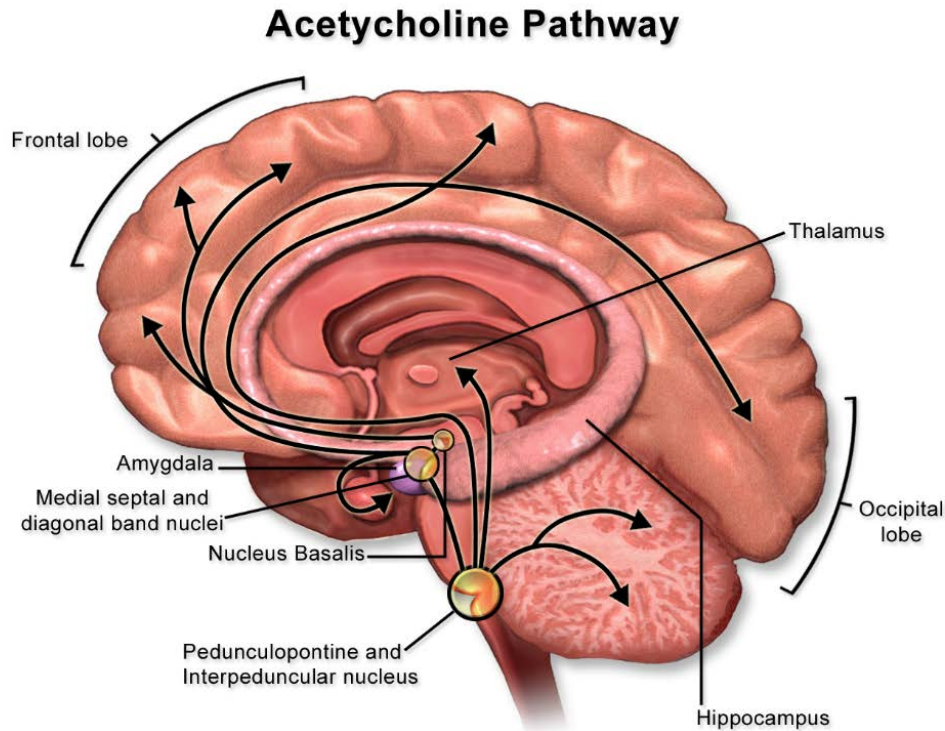


P. Davies et al. The Lancet 1976, 2, 1403

E.K. Perry, Lancet, 1981, 2, 8238

L.A. Creig et al. Neurosci Biobehav Rev. 2011, 35, 1397

Acetylocholina – kluczowy neuroprzebieźnik dla procesów poznawczych



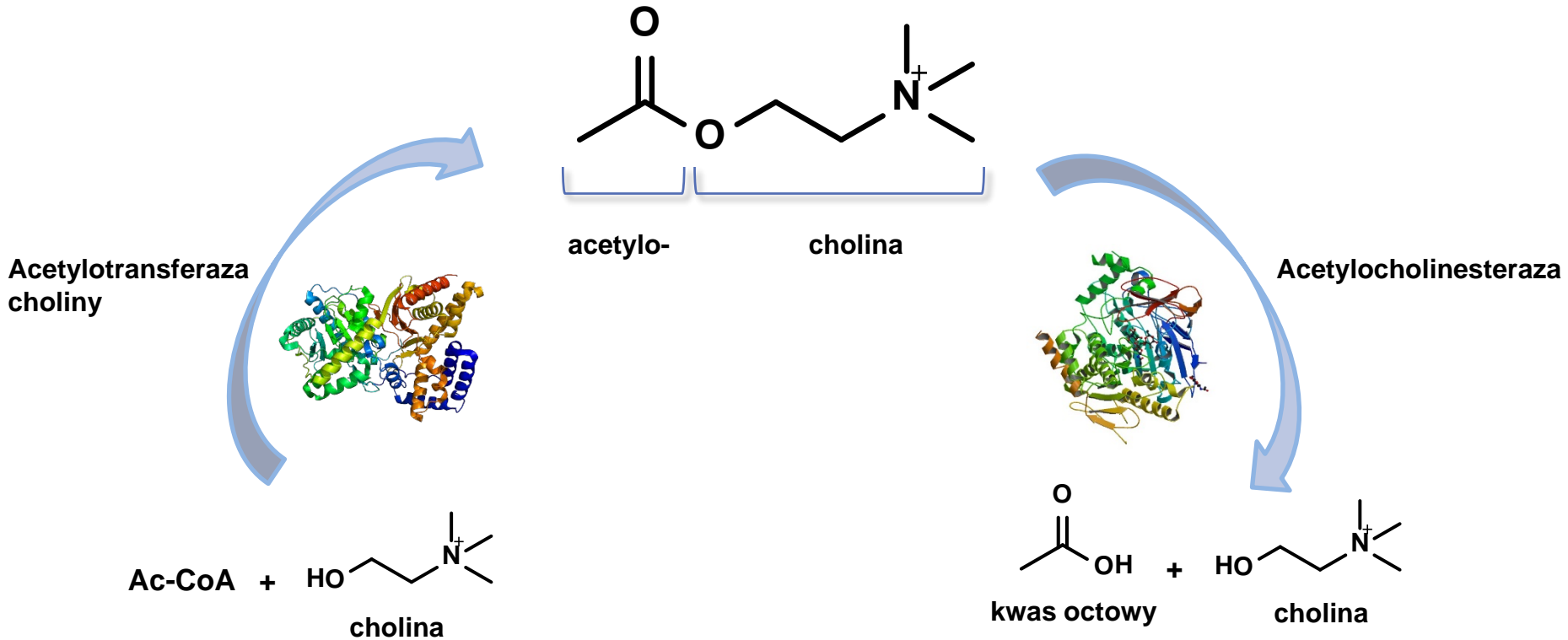
Hipoteza cholinergiczna – gówną przyczyną otępienia jest **degeneracja** neuronów cholinergicznycy u podstawy przodomózgowie (basal forebrain), gównie **jądra podstawnego Meynerta** → upośledzenie przebieźnictwa gównie w **korze mózgowej** i **hipokampie**

Davies i Maloney, 1976; Bartus et al., 1982; Struble et al., 1982; Rossor, 1983

W otępieniu związany z: chorobą Alzheimerera (**DAT**), chorobą Parkinsona (**PDD**), otępieniu z ciałami Levy'ego (**LBD**)

Inhibitory acetylocholinesterazy – podstawowa terapia objawów poznawczych otępienia

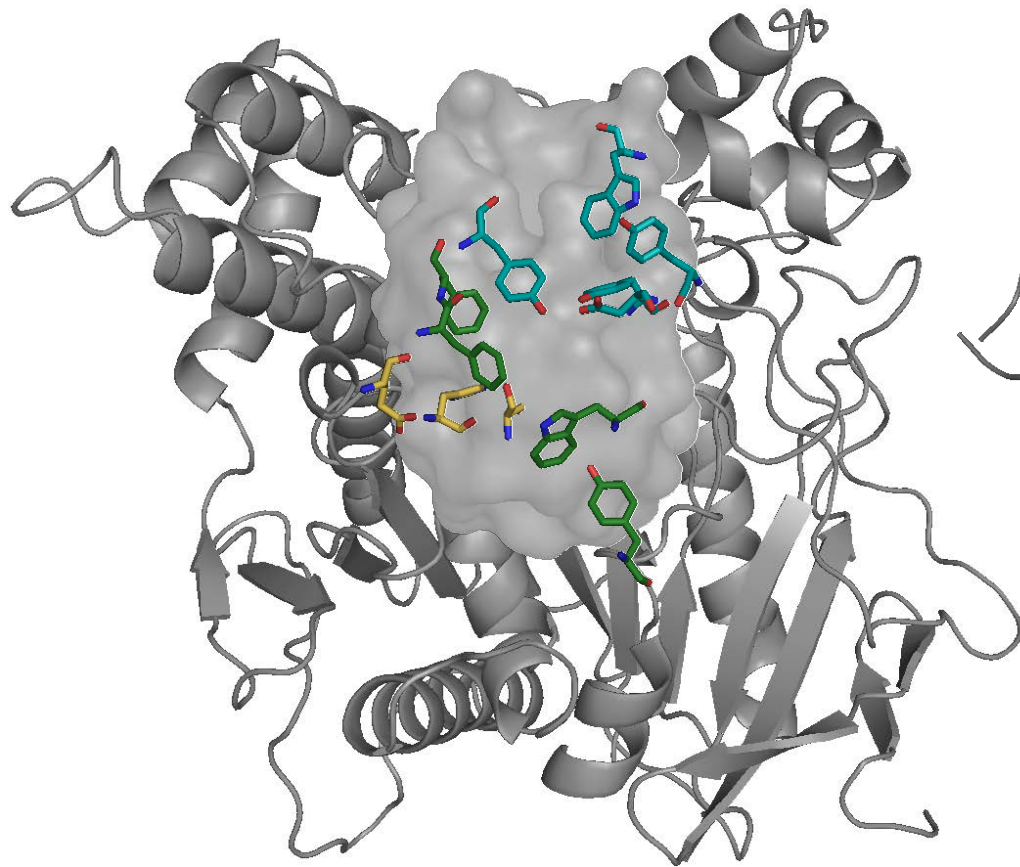
Dlaczego właśnie one?



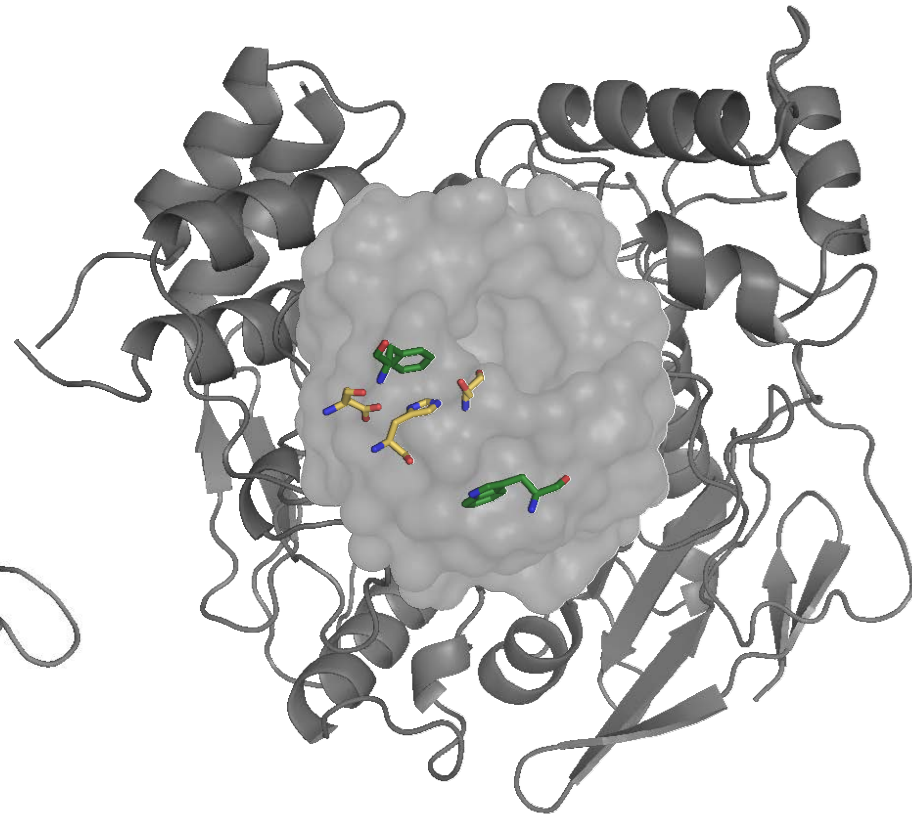
Terapia oparta na paradygmacie wyrównywania deficytów

Cholinoesterazy – odpowiadają za rozkład acetylocholinyl

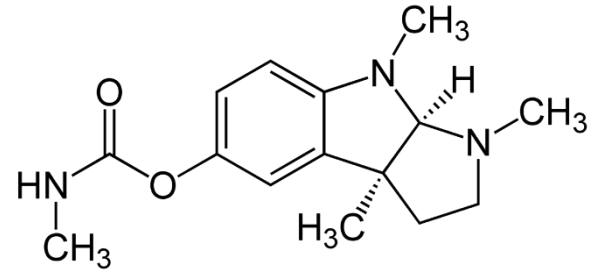
Acetylocholinoesteraza
AChE



Butyrylocholinoesteraza
BuChE



Pierwowzorem inhibitorów cholinoesteraz jest fizostygmina

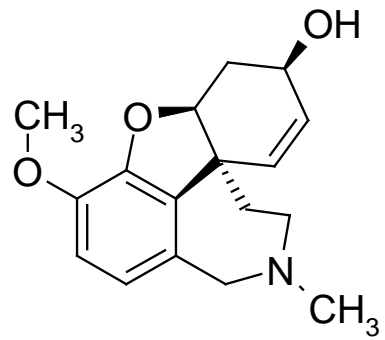


- Alkaloid bobotrutki kalabarskiej *Physostigma venenosum*
- Inhibitor odwracalny acetylocholinesterazy
- Ciężka trucizna: oskarżenie o opętanie przez demony
Szczeńciarz: z wymiotował (lub nie przeżuł fasolek)
Przegraný: mioza, nadmierne ślinienie, nietrzymanie moczu/kału, drgawki, asfiksja!
- Dawniej używana do leczenia jaskry i jako odtrutka na atropinę (i odwrotnie)

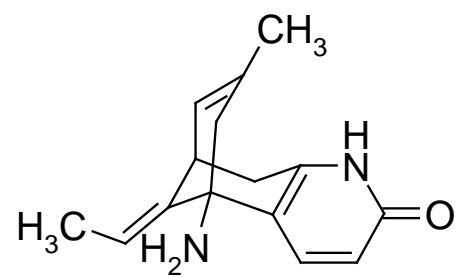
Inhibitory cholinesteraz stosowane obecnie w terapii otępienia

Naturalne

Galantamina

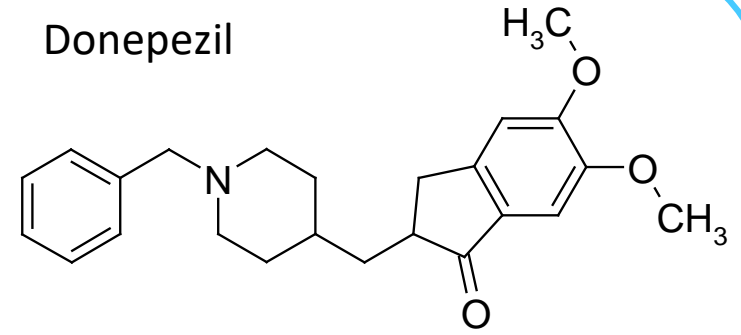


Huprzine A

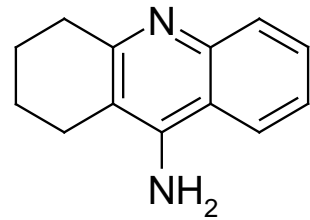


Syntetyczne

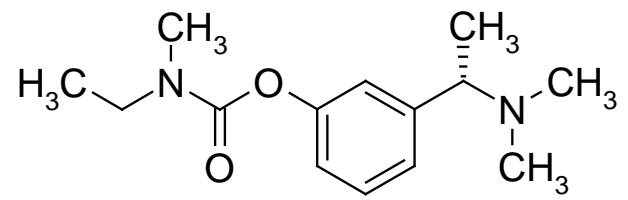
Donepezil



Takryna



Riwastygmina



Inhibitory cholinesteraz - efektywność

Poprawa w kluczowej skali do oceny funkcji poznawczych (70-punktowa skala ADAS-cog) na poziomie 3–5 punktów w porównaniu z placebo.

Przeciętne pogarszanie się tego wyniku u nieleczonych: 4–10 punktów rocznie

Cortes et al., 2005

„Realną”, widoczną korzyść odnosi 30–50% pacjentów

Hogan, 2014

Korzystny efekt w zakresie codziennego funkcjonowania (*activities of daily living, ADL*)

Farlow i Lilly, 2005

Redukcja objawów neuropsychiatrycznych (pozapoznawczych), m. in. pobudzenia w chorobie Alzheimera, czy halucynacji wzrokowych w chorobie Parkinsona

Cummings et al., 2005; Taylor et al. 2012



Inhibitory cholinesteraz - efektywność

Celem terapii powinno być:

spowolnienie pogarszania się funkcjonowania pacjenta i w konsekwencji **odsunięcie w czasie** konieczności zapewnienia mu całodobowej opieki albo umieszczenia go w placówce opiekuńczej.

Farlow et al., 2008

Na podstawie wyników randomizowanych badań kontrolowanych placebo i otwartych, bezpośrednich (head-to-head) porównań IChE trudno wyciągać jednoznaczne wnioski o przewadze któregośkolwiek z leków.

Mossello et al., 2004

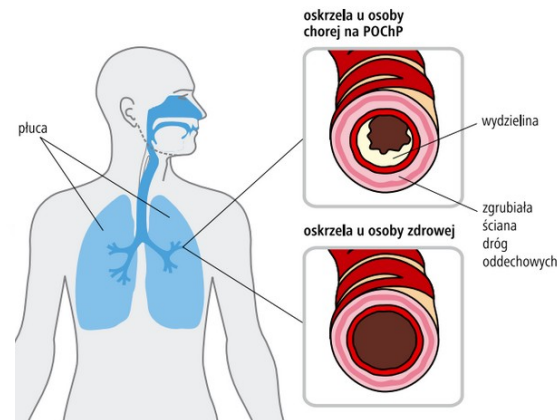
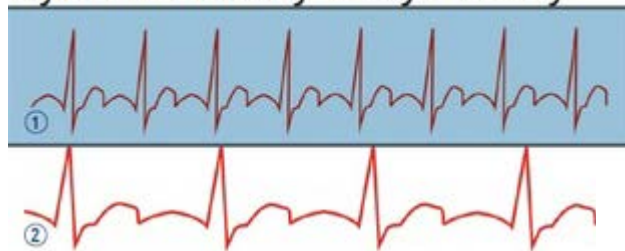
Najlepsze dowody na efektywność w otępieniu o **nasileniu znacznym** dotyczą donepezylu, zwłaszcza w wysokiej dawce (postać o przedłużonym działaniu) i riwastygminy w postaci systemu transdermalnego, zwłaszcza w wysokiej dawce – 13,3 mg na dobę.

Przerywanie leczenia przy pogłębieniu otępienia wydaje się niezasadne (nasilenie objawów otępienia, także pozapoznawczych – wędrowania, depresja)

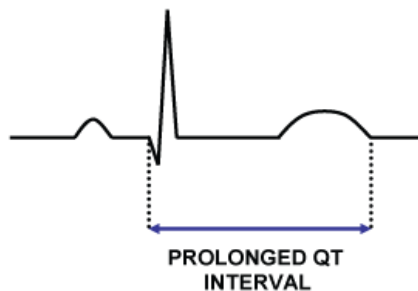
Winblad et al., 2006; Farlow et al., 2013;

Działania niepożądane inhibitorów cholinesteraz

Rytm normalny i zbyt wolny



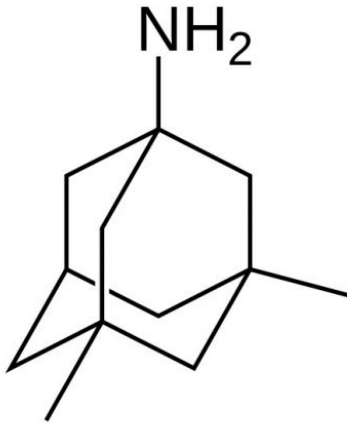
Prolonged QT EKG



Redukcja działań niepożądanych AChE-I – **titracja dawki**

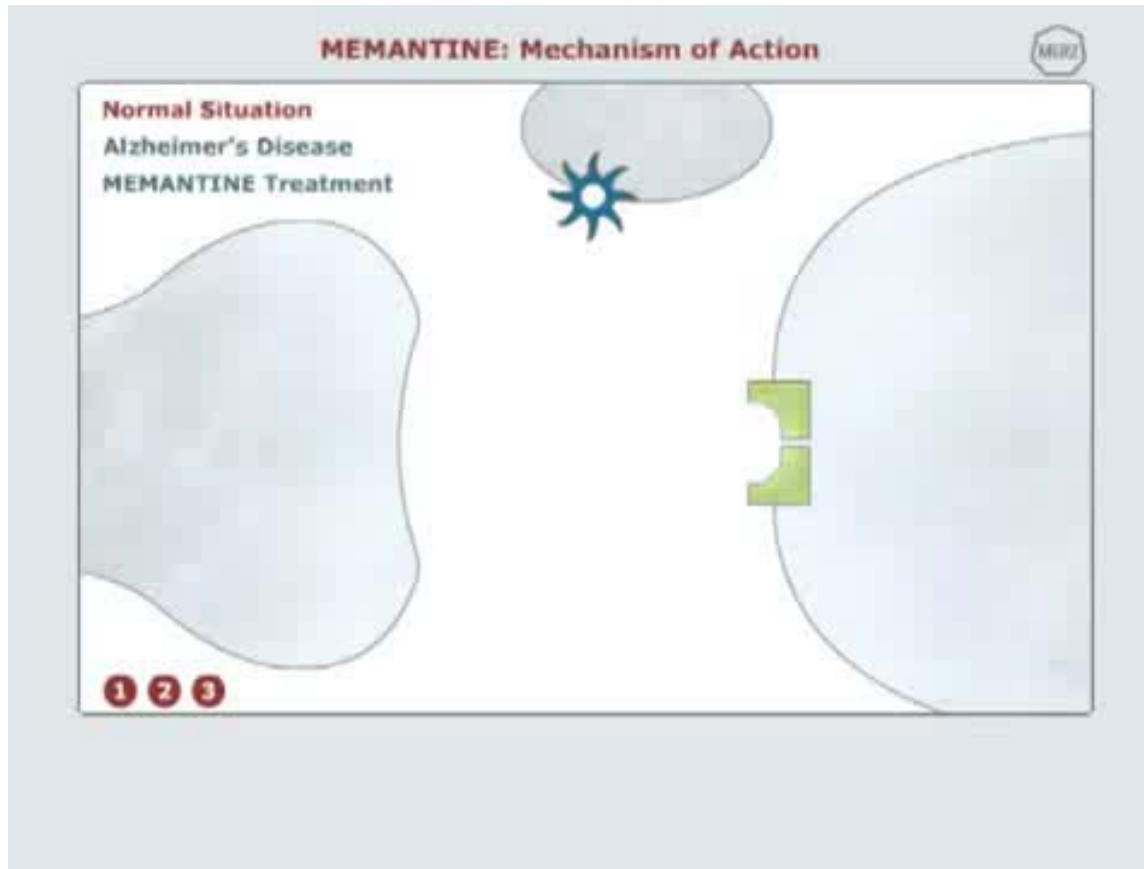
Inglis et al., 2002

Memantyna – modulator układu glutaminianergicznego



- Opracowana w **1968** roku przez Elli Lilly jak lek przeciwcukrzycowy → Nie obniżała stężenia cukru we krwi
- Metylowa pochodna **amantadyny** – leku p/wirusowego i p/parkinsonowskiego
- **Antagonista rec. NMDA** (dla glutaminianu)
- W latach **80 XX w.** firma **Merz** (m. in. W. Danysz) zaproponowała zastosowanie w terapii **ch. Alzheimerera**

Memantyna – mechanizm działania



- Redukcja „szumu informacyjnego” i wyodrębnienie sygnałów ważnych

Memantyna – skuteczność i bezpieczeństwo

Wpływa korzystnie na funkcje poznawcze, radzenie sobie w życiu codziennym oraz problemy behawioralne

Skuteczna i bezpieczna zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z IChE

Korzyści odnoszą głównie chorzy z otępieniem **od umiarkowanego do znacznie nasilonego**, ale NIE łagodnego

Schneider et al., 2011

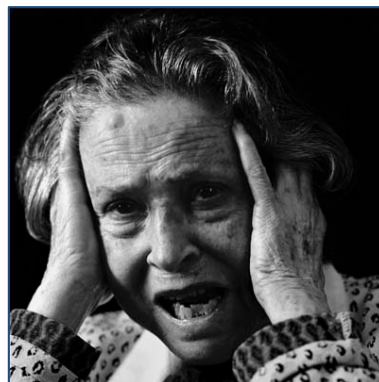
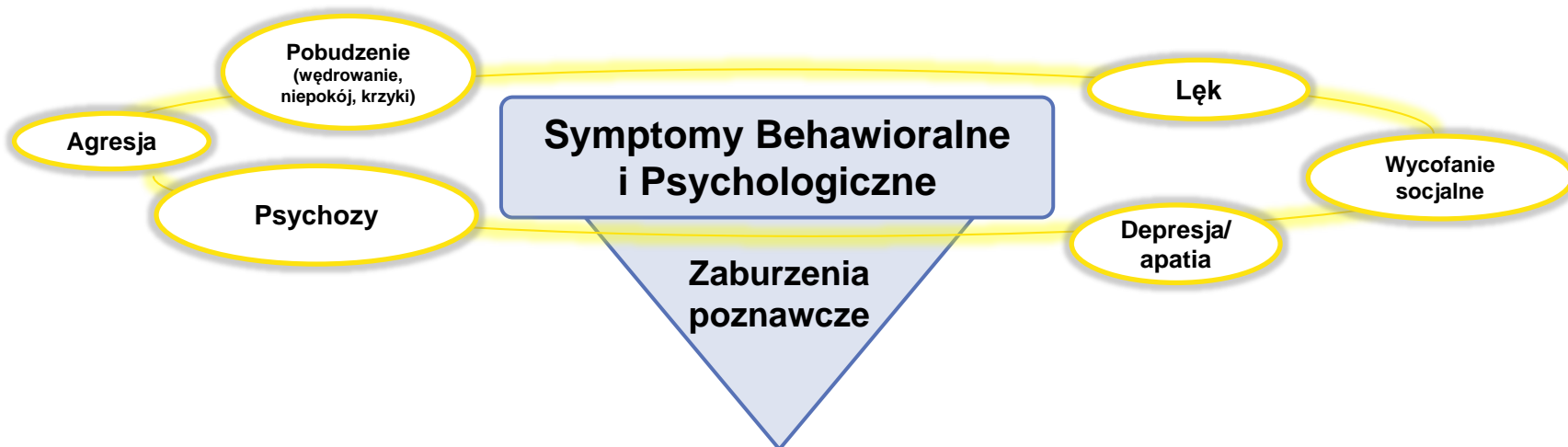
Jest **dobrze tolerowana** → w badaniach randomizowanych częstość dyskontynuacji terapii podobna jak w przypadku **placebo**

Do najczęstszych działań niepożądanych należą zawroty i bóle głowy, dezorientacja i zaparcia.

Memantyna praktycznie **nie** wykazuje istotnych **interakcji**



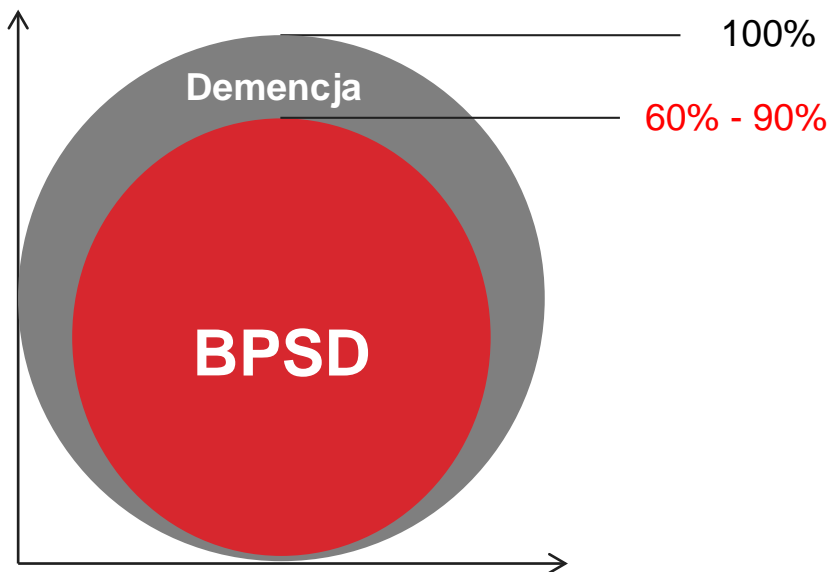
Demencja to o wiele więcej niż zapominanie...



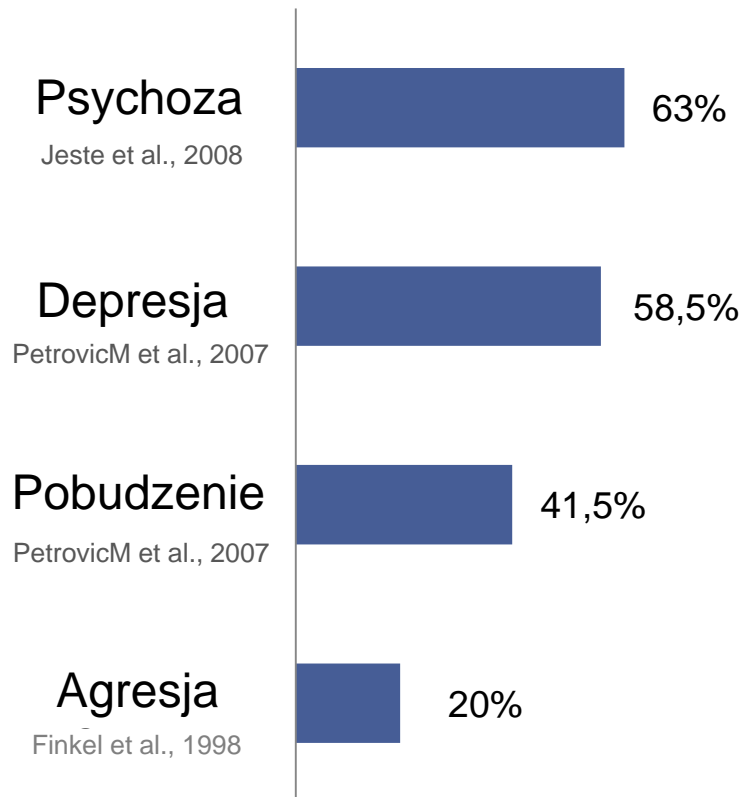
...ryzyko wystąpienie BPSD sięga 90%!

BPSD zostały uznane za największy problem pacjentów z demencją i ich opiekunów - większy nawet niż pogorszenie funkcji poznawczych...

Występowanie BPSD u pacjentów z demencją



Incydencja kluczowych objawów BPSD [%]



...stąd BPSD są główną przyczyną hospitalizacji i całodobowej opieki

Farmakoterapia BPSD – wiadomości ogólne

Brak leków dedykowanych BPSD - wszystkie są „importowane z innych schorzeń”:

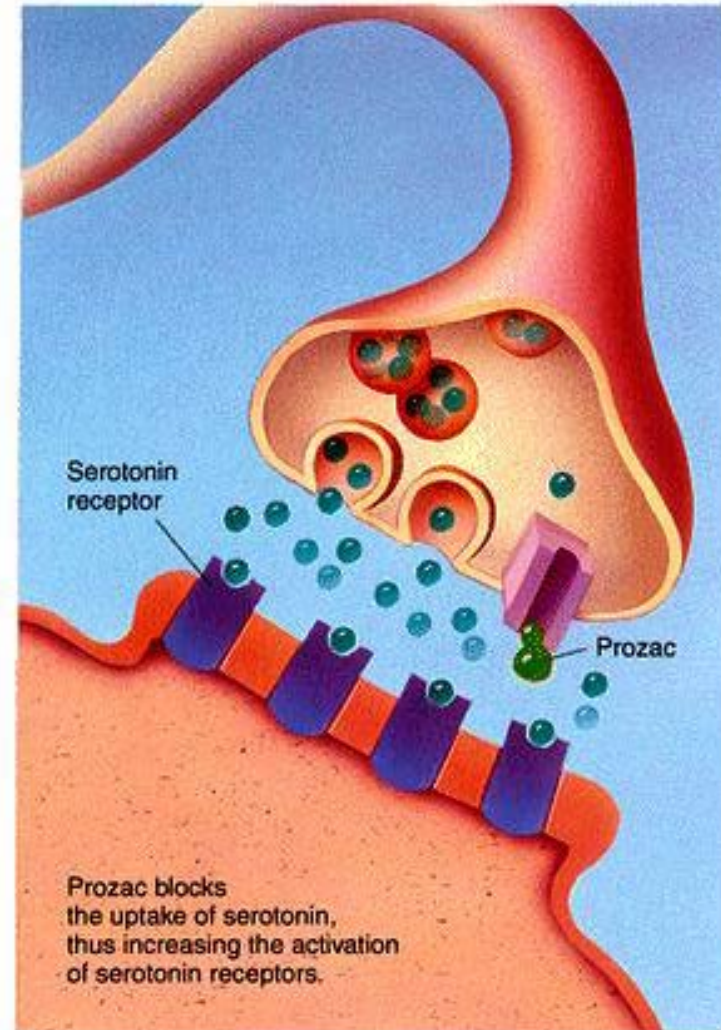
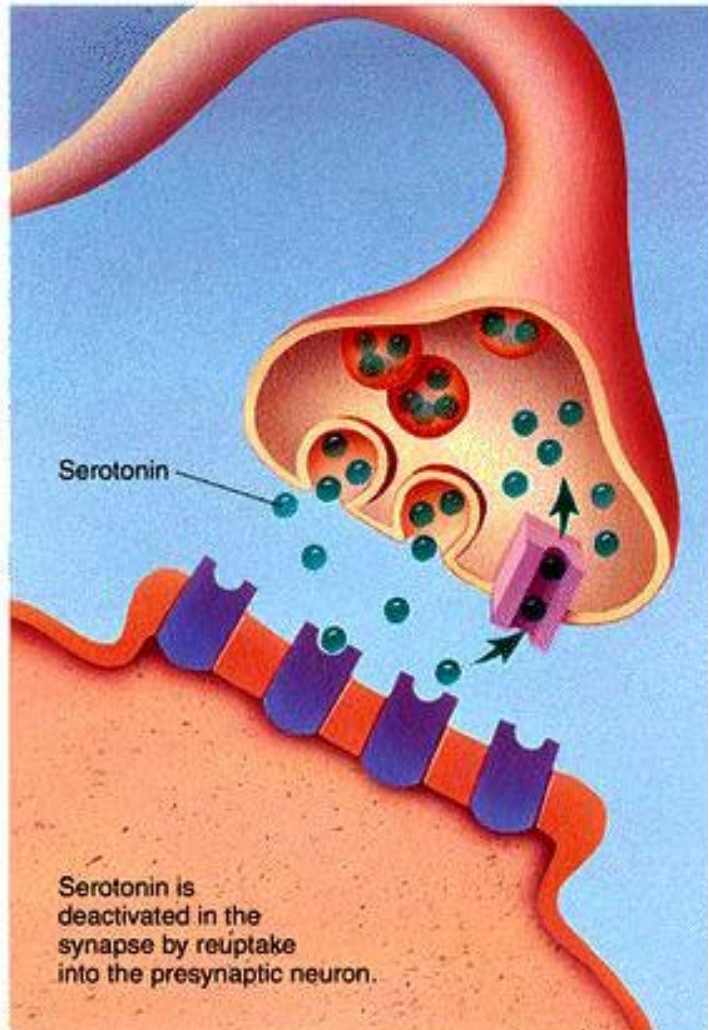
- leki przeciwdepresyjne
- leki przeciwpsychotyczne
- leki przeciwłękowe
- inhibitory cholinesteraz i memantyna

Ogólne zasady stosowania leków:

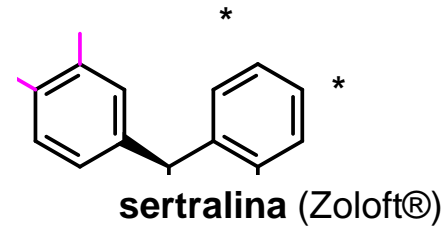
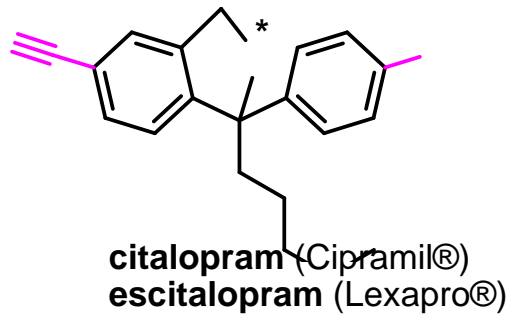
- Wykluczyć schorzenia somatyczne, sytuacje życiowe
- Najpierw postępowanie nefarmakologiczne
- Stosować możliwie najniższe dawki (rozpocząć od niższych dawek)

Depresja w otępieniu – podstawowa terapia lekami z grupy SSRI

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny



Najlepiej przebadane w otępieniu są citalopram i sertralina



- Inne leki z tej grupy to: fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina
- **SSRI** w depresji u pacjentów z otępieniem mają **najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa**
- Mają też potencjał redukcji objawów **psychotycznych**

Pollock et al. 2002; Bains et al. 2002

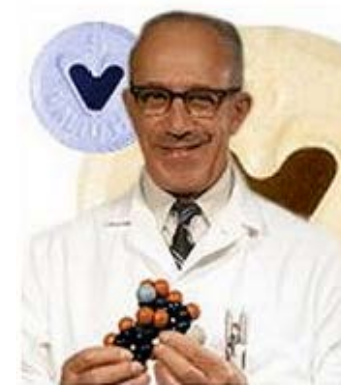
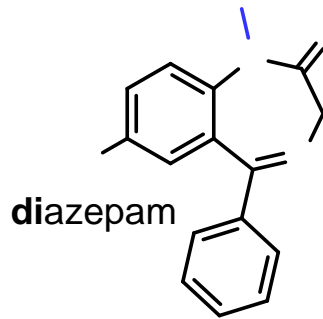
Stosuje się także:

- **trazodon** – SSRI + blokada rec. 5-HT_{2A} – dodatkowo dz. p/ lękowe i sedatywne
- **moklobemid** – odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A

Sultzer et al. 2001

NIE zalecane są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) - **słaby profil bezpieczeństwa**

Benzodiazepiny – gwóźdź do trumny?



Leo Sternbach (1908-2005)

Podstawowa grupa leków przeciwłękowych

Zawsze mają 4 działania:

→ **przeciwłękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe, miorelaksacyjne**

Klasyfikacja do odpowiedniej grupy zależy od tego, które jest **najbardziej nasilone**

- Dz. **miorelaksacyjne** – potencjalne zagrożenie dla osób starszych! – **ryzyko upadków!!!**
- Ryzyko **reakcji paradoksalnej** – niektóre osoby starsze reagują **pobudzeniem!**
- Dz. **amnestyczne** – możliwe nasilanie deficytów funkcji poznawczych

→ **Należy unikać przewlekłego stosowania!**

→ W przypadku konieczności krótkotrwałego zastosowania – korzystniejsze są te o **krótkim okresie półtrwania** i **nieulegające metabolizmowi** – np. oksazepam

→ **Alternatywą** dla benzodiazepin mogą być: **buspiron, trazodon, tiapryd**,
a w przypadku **zaburzeń snu**: **hydroksyzyna** lub tzw. „**leki Z**” zolpidem/zopiklon

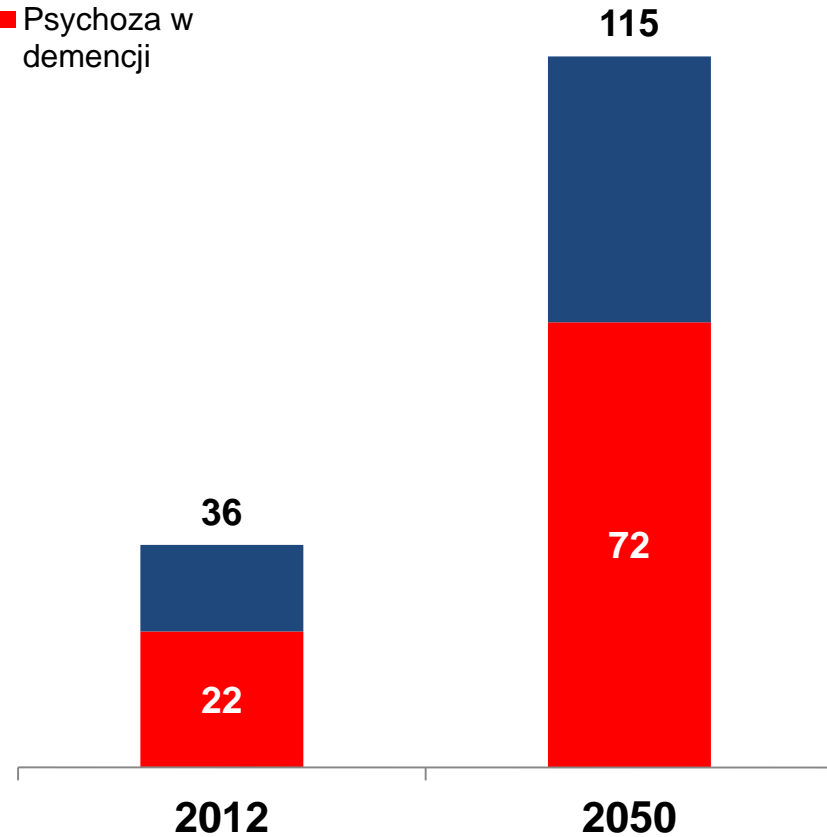
Psychoza w demencji jest poważną, niezaspokojoną potrzebą medyczną

Niezaspokojona potrzeba medyczna

- Duże rozpowszechnienie – do 63% pacjentów
- Najbardziej dokuczliwa zarówno dla pacjentów jak i ich opiekunów (bardziej niż zab. pamięci)
- Najczęstsza przyczyna hospitalizacji
- Brak zatwierdzonej farmakoterapii
- Poza głównym nurtem prac badawczych

Prognoza liczby pacjentów z demencją [w milionach]

■ Psychoza w demencji





Jak wygląda skuteczność i bezpieczeństwo aktualnych terapii?

Badanie **CATIE-AD** (Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness – Alzheimer’s Disease)



Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer’s Disease

Lon S. Schneider, M.D., Pierre N. Tariot, M.D., Karen S. Dagerman, M.S., Sonia M. Davis, Dr.P.H.,
John K. Hsiao, M.D., M. Saleem Ismail, M.D., Barry D. Lebowitz, Ph.D., Constantine G. Lyketsos, M.D., M.H.S.,
J. Michael Ryan, M.D., T. Scott Stroup, M.D., David L. Sultzer, M.D., Daniel Weintraub, M.D.,
and Jeffrey A. Lieberman, M.D., for the CATIE-AD Study Group*

olanzapina vs. kwetiapina vs. risperidon vs. placebo

CONCLUSIONS

Adverse effects offset advantages in the efficacy of atypical antipsychotic drugs for the treatment of psychosis, aggression, or agitation in patients with Alzheimer’s disease. (ClinicalTrials.gov number, NCT00015548.)

źle...

Leki przeciwpsychotyczne nie są dopuszczone do terapii BPSD



**WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS
WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS**

See full prescribing information for complete boxed warning.
Elderly patients with dementia-related psychosis treated with
antipsychotic drugs are at an increased risk of death. **RISPERDAL®** is
not approved for use in patients with dementia-related psychosis. (5.1)

- **Neuroleptyki:** umiarkowana skuteczność, głównie przeciw pobudzeniu i agresji. **Wiele działań niepożądanych:** zaburzenia psycho-motoryczne, kardiotoxycywność, a także **pogłębienie zaburzeń poznawczych**, co pogarsza stan pacjenta i negatywnie wpływa na podstawową terapię
- – **nie są dopuszczone do terapii BPSD!**

Jeste et al., 2008



Istnieje potrzeba bardziej **skutecznej i bezpiecznej terapii, dedykowanej** (a nie zaimplementowanej) dla BPSD.



Teoria a życie codzienne...

European Neuropsychopharmacology (2013) 23, 1034-1042



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances



Jana Schulze^{a,*}, Hendrik van den Bussche^b, Gerd Glaeske^a,
Hanna Kaduszkiewicz^b, Birgitt Wiese^c, Falk Hoffmann^a

Pacjenci nie bardzo, a co z opiekunami?



NIH Public Access

Author Manuscript

J Clin Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2014 June 02.

Published in final edited form as:

J Clin Psychiatry. 2012 January ; 73(1): 121–128. doi:10.4088/JCP.10m06574.

Effect of Second Generation Antipsychotics on Caregiver Burden in Alzheimer Disease

Somaia Mohamed, M.D., Ph.D.^{1,2}, Robert Rosenheck, M.D.^{1,2}, Constantine G. Lyketsos, M.D., M.H.S.³, Richard Kaczyński, Ph.D.¹, David Sultzer, M.D.⁴, and Lon S. Schneider, M.D.

Conclusion—In AD patients with symptoms of psychosis, agitation or aggressive behavior, medications can have a small but significant impact on caregiver burden.

Jeśli nie ma innego wyjścia i trzeba zastosować neuroleptyk

Neuroleptyki powinny być zarezerwowane **wyłącznie dla:**
pobudzonych, mających pacjentów i podawane **w najniższych możliwych dawkach**
i jak **najkrócej**

W Polsce wskazania w terapii pacjentów z otępieniem mają tylko **2 leki:**

Risperidon – „ w krótkotrwałym leczeniu (**do 6 tygodni**) uporczywej **agresji** u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, **nie reagujących na metody niefarmakologiczne** oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił **zagrożenie** dla samego siebie lub innych osób”

Tiapryd – „**Pobudzenie psychomotoryczne i agresywne** zachowania u pacjentów w podeszłym wieku z demencją”

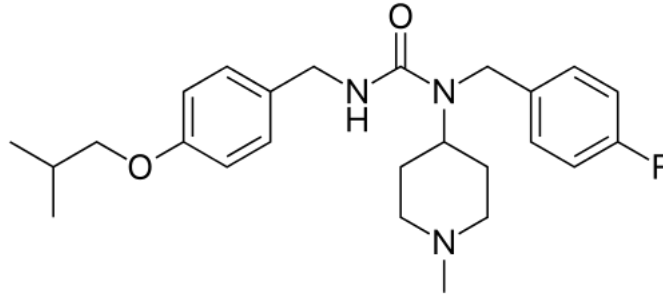
Nieodróżnialna skuteczność od haloperidolu, znacznie lepsza tolerancja, szczególnie w zakresie zaburzeń pozapiramidowych 16% vs. 34% (Dautzenberg et al. 2002)

25 mg – 300 mg, najlepszy schemat dawkowania 0-1-2 (Gabryelewicz et al. 2012)

Haloperidol - BEZ WSKAZAŃ - dobry jeśli stosowany krótko, **do opanowania sytuacji kryzysowej** – niskie dawki 2-3 mg/dobę max. Dłuższe stosowanie i/lub wyższe dawki – duże ryzyko zaburzeń pozapiramidowych.

Nie należy stosować leków o silnej aktywności sedatywnej i/lub cholinolitycznej

Pimawanseryna – pierwszy lek przeciw psychozom w ch. Parkinsona



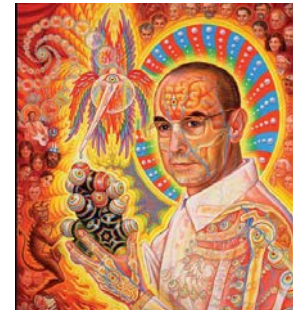
Wskazanie: **halucynacje i urojenia** związane z chorobą **Parkinsona**

Dopuszczony przez FDA w USA 29.04.2016

Pierwszy lek przeciwpsychotyczny **NIE blokujący rec. dopaminowego D2**

Mechanizm działania: **selektywny odwrotny agonista** rec. serotoninowego **5-HT_{2A}**

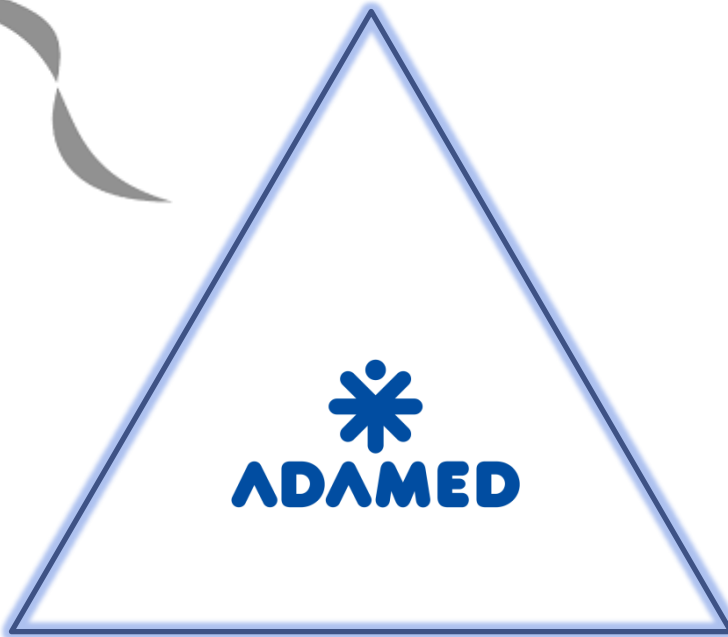
Mechanizm działania „odwrotny do LSD”, który pobudza rec. 5-HT_{2A}



**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum**



Narodowe Centrum
Badań i Rozwoju



Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie



Politechnika Krakowska

Jaki powinien być idealny model zwierzęcy BPSD?



„Stary szczur, z zaburzeniami pamięci, psychozą, depresją, współistniejącymi chorobami układu krążenia, reumatyzmem, osteoporozą, odwodniony...”

Czy to możliwe? – **NIE...**

To może zwierzęta **genetycznie modyfikowane** – np. modele **Ch. Alzheimer’a**?

Pewna użyteczność w zakresie **poszukiwania terapii przyczynowej**, ale modelowanie całej choroby, z zaburzeniami współistniejącymi? (dostępność, cena...)



Konieczność znalezienia **modelu/strategii badawczej**, umożliwiających selekcję substancji (skriningu) na **wczesnym etapie rozwoju** (faza discovery)

Antipsychotic, antidepressant, and cognitive-impairment properties of antipsychotics: rat profile and implications for behavioral and psychological symptoms of dementia

Marcin Kołaczkowski • Paweł Mierzejewski •
Przemysław Bienkowski • Anna Wesółowska •
Adrian Newman-Tancredi

- **Skuteczne** leki (w teście z MK-801) są **szkodliwe** (zaburzają pamięć)
- **Bezpieczny** (aripiprazol) – **słabo działa...**



Trzeba znaleźć związek, który będzie **skuteczny przeciwpsychotycznie** (w teście z **MK-801**) i **nie będzie zaburzał pamięci** (w teście **biernego unikania**)

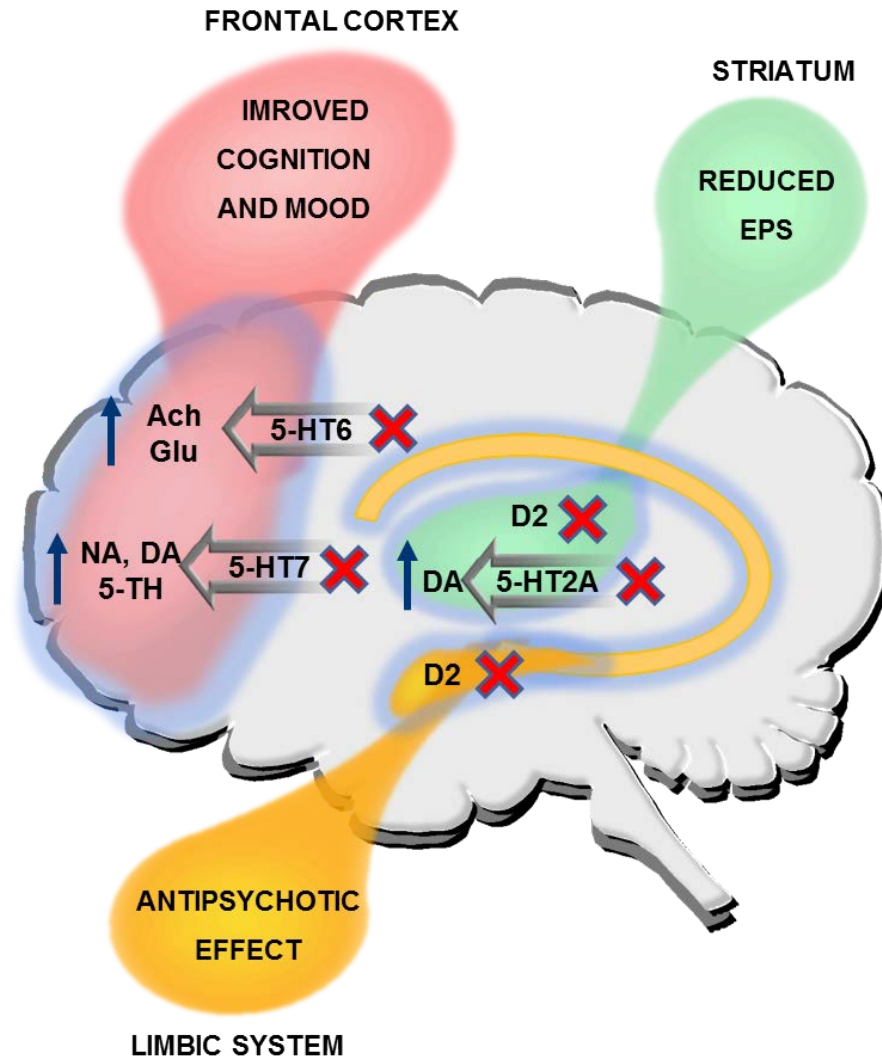
„Niemaskowany” antagonizm rec. 5-HT6 i 5-HT7 w profilu leku multimodalnego powinien zapewnić korzystny efekt terapeutyczny w BPSD

Antagonizm wobec rec. 5-HT6:

- efekty **prokognitywne** w modelach zwierzęcych
- wzrost poziomu **ACh** i **Glu** levels w korze czołowej
- selektywni antagoniści **idalopirdyna** i **intepirdyna** wykazali efekty prokognitywne u pacjentów z AD (II faza bad. klin.)
- również efekt **przeciwdepresyjny** i **przeciwłękowy** w modelach zwierzęcych

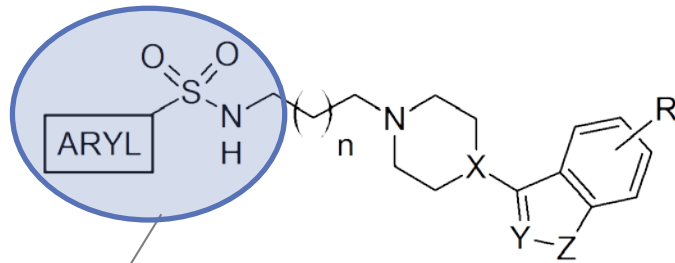
Antagonizm wobec rec. 5-HT7:

- efekt **przeciwdepresyjny** w modelach zwierzęcych
- wzrost poziomu **DA**, **5-HT** i **NA** w korze czołowej
- leki przeciwdepresyjne wywołują down-regulację rec. 5-HT7 w podwzgórzu i obniżają ich funkcję w hipokampie
- również efekt **przeciwłękowy** i **prokognitywne** w modelach zwierzęcych



Nowo opracowane związki preferencyjnie blokują receptory 5-HT₆ i 5-HT₇

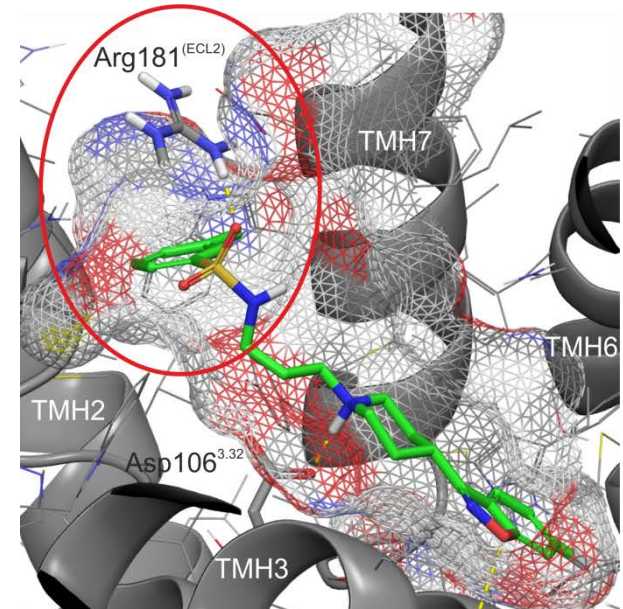
Wzór ogólny grupy (zgL. pat. WO2012035123)



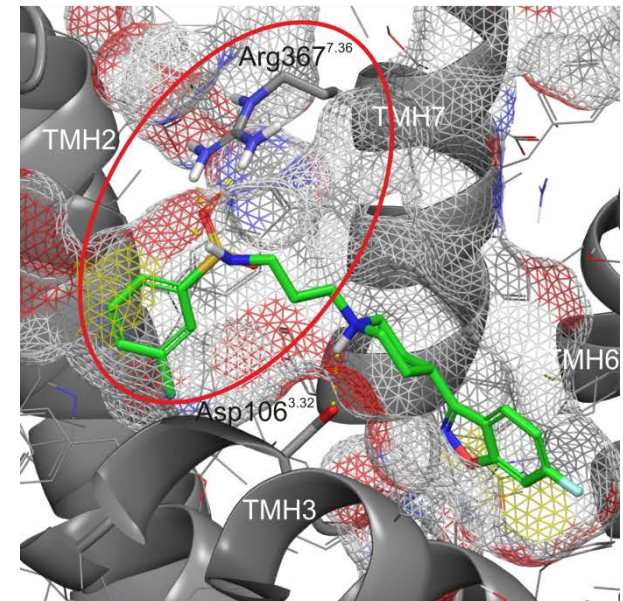
Fragment blokujący
rec. 5-HT₆ and 5-HT₇

- Otrzymano łącznie **ponad 3000** związków innowacyjnych, z czego blisko **1000** opatentowano
- **185 związków** celujących w rec. 5-HT₆/5-HT₇ i D₂ poddano analizie SAR
- Wybrano **2 najkorzystniejsze** ADN-1184 i ADN-2157, które poddano poszerzonym badaniom

5-HT₆



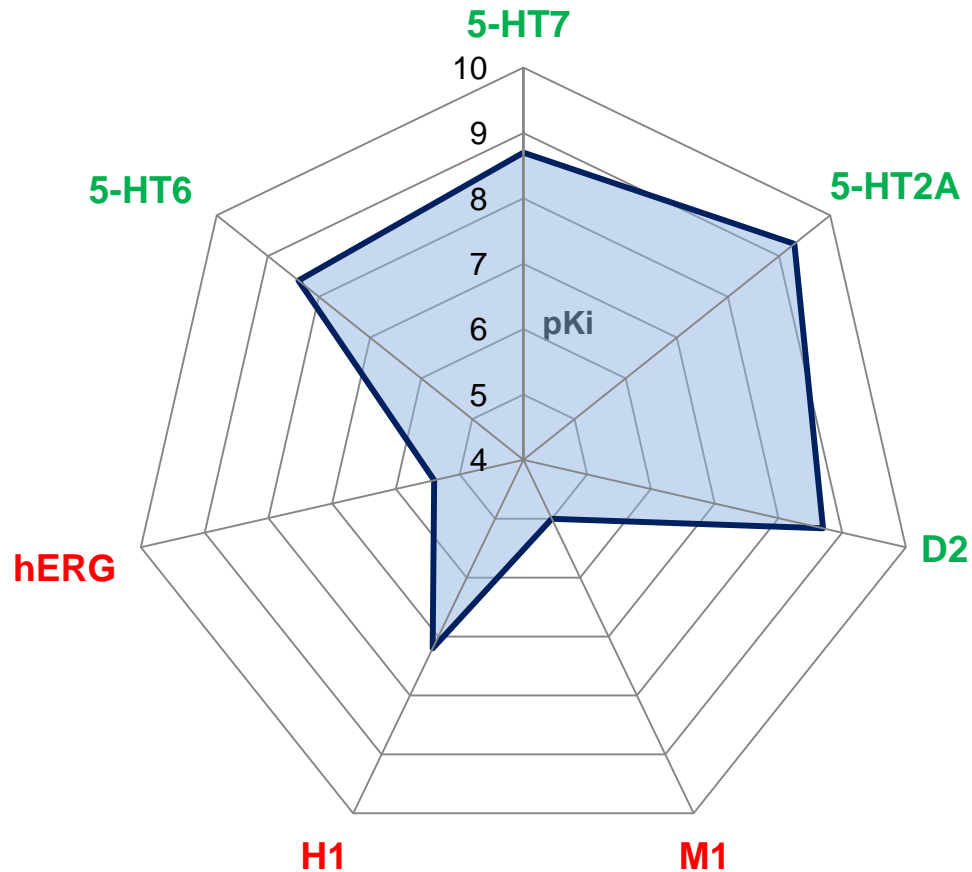
5-HT₇



Profil *in vitro* powinowactwa receptorowego ADN-2157 wskazuje wyraźną preferencję wobec pożądaných celów biologicznych

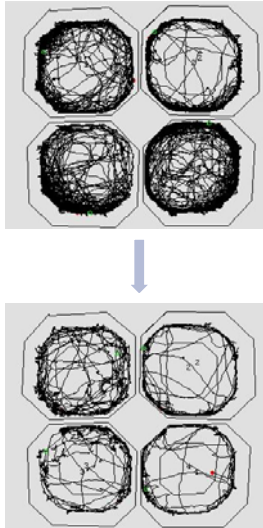
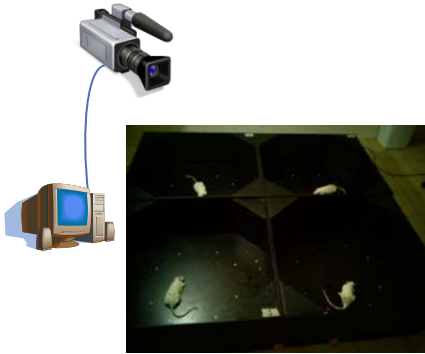
Profil receptorowy

	Cel	pKi [M]
Pożądane	5-HT6	8.4
	5-HT7	8.7
	5-HT2A	9.3
	D2	8.7
Niepożądane	M1	~5
	H1	7.2
	hERG	5.4

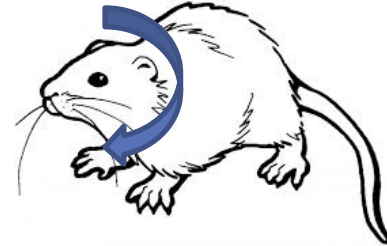


ADN-2157 jest wysoce aktywny w uznanych modelach psychozy

Hiperlokomocja indukowana MK-801 u szczurów



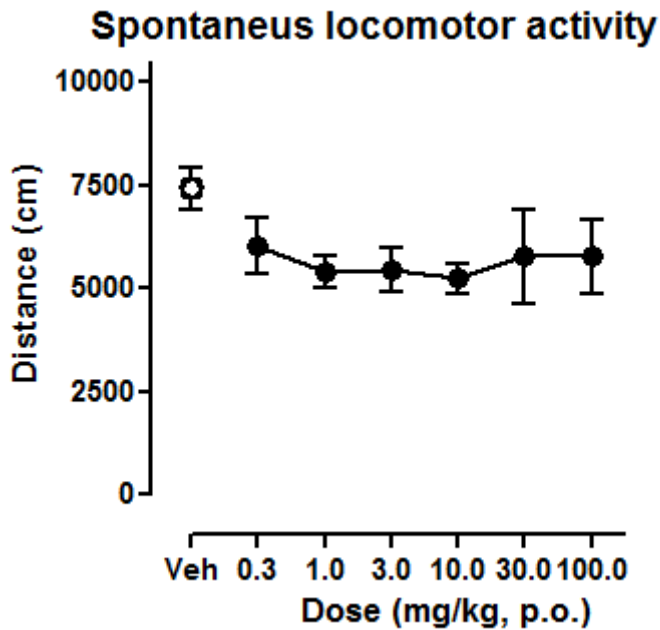
Potrząsanie głową wywołane DOI



ADN-2157 nie zaburza funkcji motorycznych do wysokich dawek

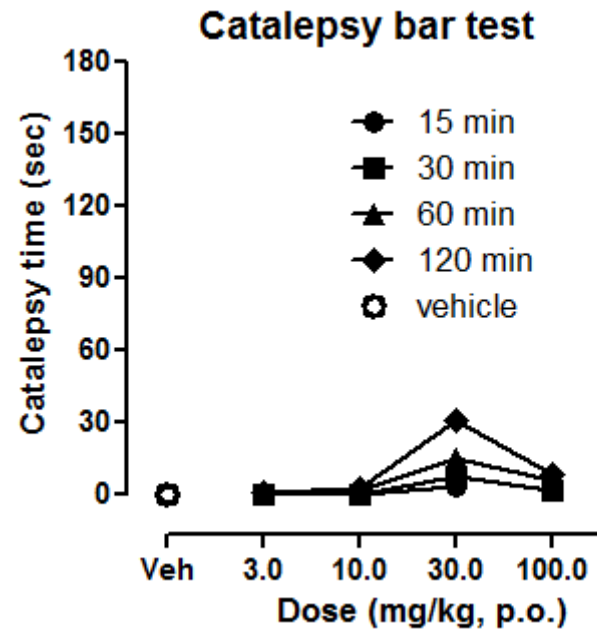
Spontaniczna aktywność lokomotoryczna

MED >100 mg/kg



Katalepsja

MED >100 mg/kg



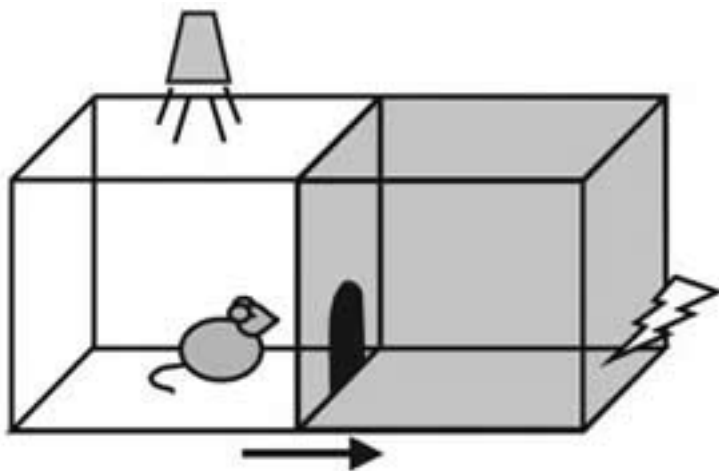
Tymczasem:

6 z 8 zbadanych leków przeciwpsychotycznych wywoływało dawkozależną katalepsję. Wszystkie 8 leków referencyjnych wywoływało znaczącą sedację w dawkach terapeutycznych lub bliskich

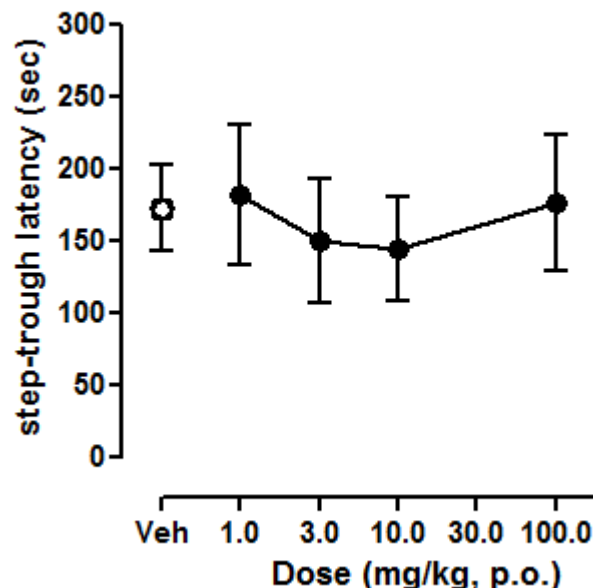
ADN-2157 nie zaburza funkcji poznawczych – cecha różnicująca w porównaniu do obecnie stosowanych leków antypsychotycznych

Test biernego unikania (PA)

MED >100 mg/kg



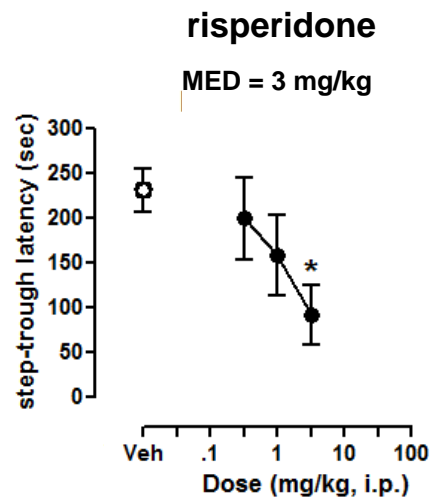
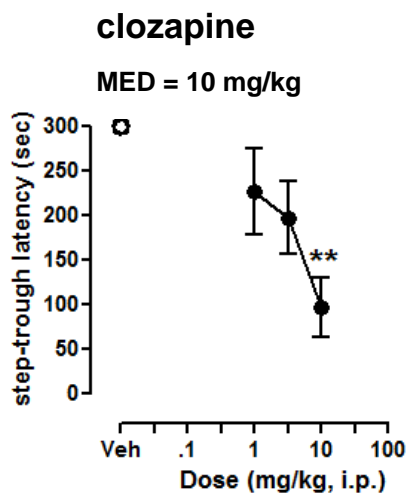
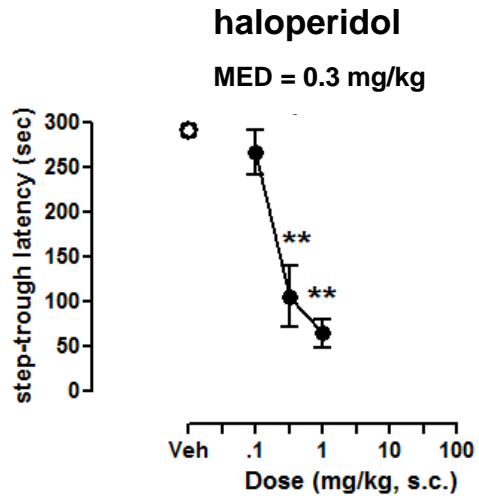
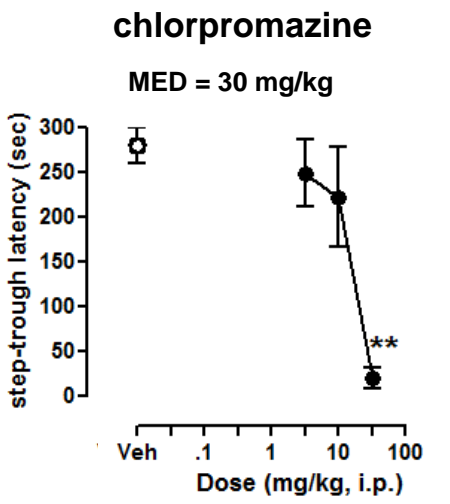
Zwierzę uczy się unikania porażenia prądem, które otrzymuje w zaciemnionym pomieszczeniu, pozostając w oświetlonym



Tymczasem:

Wszystkie zbadane **leki przeciwpsychotyczne** aktywne w glutaminianergicznym modelu psychozy, dawkozależnie **zaburzały pamięć** w teście biernego unikania, co jest szczególnie niekorzystne w przypadku zastosowania u osób z demencją

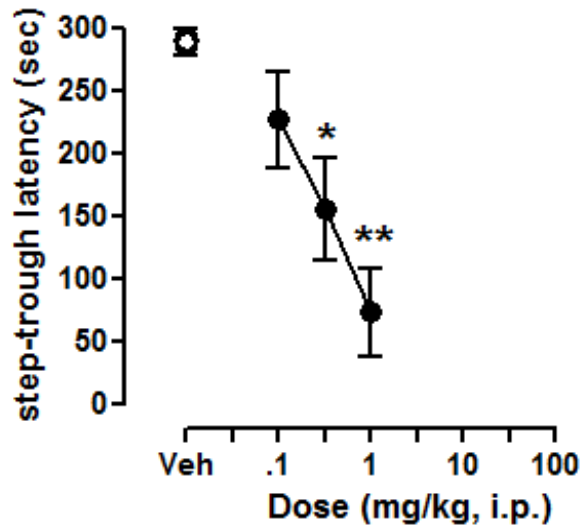
Zarówno typowe jak i atypowe neuroleptyki wyraźnie zaburzają funkcje poznawcze w tym modelu



Dotyczy to także ostatnio wprowadzonych na rynek

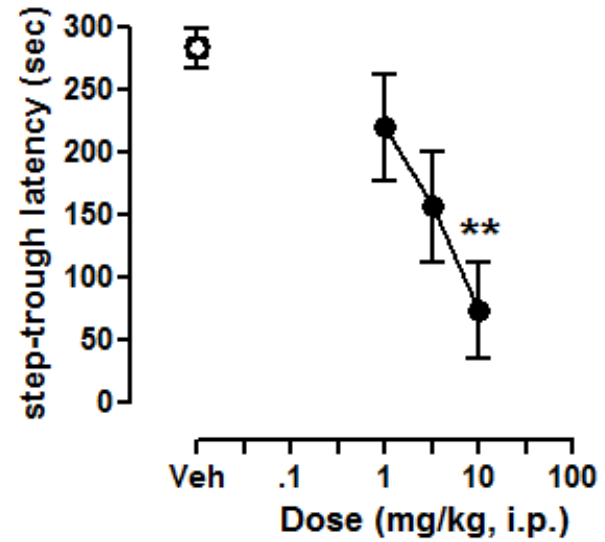
asenapine

MED = 0.3 mg/kg



lurasidone

MED = 10 mg/kg



Novel Arylsulfonamide Derivatives with 5-HT₆/5-HT₇ Receptor Antagonism Targeting Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

Marcin Kołaczkowski,^{*,†,‡} Monika Marcinkowska,[‡] Adam Bucki,[‡] Maciej Pawłowski,[‡] Katarzyna Mitka,[§] Jolanta Jaśkowska,[§] Piotr Kowalski,[§] Grzegorz Kazek,[‡] Agata Siwek,[‡] Anna Wasik,[‡] Anna Wesołowska,[‡] Paweł Mierzejewski,^{||} and Przemysław Bienkowski^{||}



DOI:10.1111/bph.12509
www.bjppharmacol.org

RESEARCH PAPER

ADN-1184 a monoaminergic ligand with 5-HT_{6/7} receptor antagonist activity: pharmacological profile and potential therapeutic utility

M Kołaczkowski^{1,2}, P Mierzejewski³, P Bienkowski³, A Wesołowska² and A Newman-Tancredi⁴

Correspondence

Marcin Kołaczkowski, Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Poland. E-mail: marcin.kolaczkowski@adamed.com.pl

Keywords

ADN-1184; dementia; BPSD; antipsychotics; depression; cognition; behavioural pharmacology

Received

2 July 2013

Revised

17 October 2013

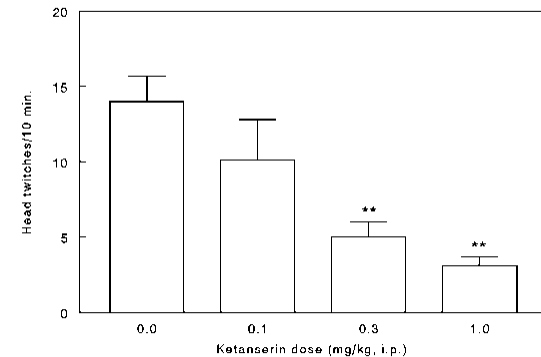
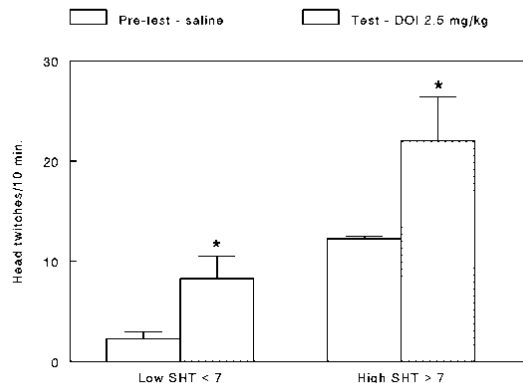
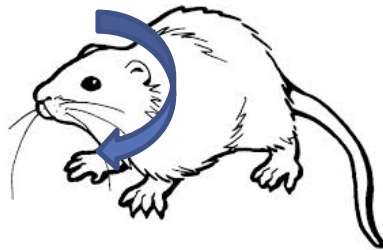
Accepted

31 October 2013

Modelowanie BPSD – a jednak „stary schorowany szczur”?

Spontaneous head-twitches in aged rats – model psychozy starczej

- Zaobserwowano, że niektóre „stare” szczury (>18 mies.) charakterystycznie „potrzęsają głową”
- Objaw jest spontaniczny i identyczny jak po podaniu substancji psychozotwórczej DOI (analog LSD)
- Ponadto, ulega odwróceniu antagonistą rec. 5-HT_{2A}, co potwierdza podłoże neurochemiczne zaburzeń



- Model charakteryzuje się construct i predictive validity. Został zwalidowany z użyciem szeregu substancji referencyjnych, potwierdzając dodatkowo jego mechanizm
- Pierwszy tego typu model na świecie – zaprezentowany przez naszą grupę badawczą na CINP 2014 w Vancouver



Otępienie - możliwości leczenia zaburzeń kognitywnych i niekognitywnych

Dr hab. Marcin Kołaczkowski

Ogólnopolska konferencja lekarsko-farmaceutyczna „Bezpieczna Farmakoterapia”, Kraków 2016