

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Farmakoterapia wybranych chorób neurodegeneracyjnych

mgr farm. Anna Wojtalik

Kierownik specjalizacji :

dr hab. n. farm. Danuta Szkutnik-Fiedler
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Spis treści:

I. Wstęp.....	3
II. Patofizjologia chorób neurodegeneracyjnych.....	3
III. Objawy i farmakoterapia chorób neurodegeneracyjnych.....	4
1. Choroba Alzheimera.....	4
2. Choroba Parkinsona.....	5
3. Różne typy otępienia.....	6
4. Rdzeniowy zanik mięśni (SMA).....	8
5. Stwardnienie zanikowe boczne (ALS).....	8
6. Choroba Huntingtona.....	9
IV. Podsumowanie.....	9
V. Piśmiennictwo.....	10

I. Wstęp

Choroby neurodegeneracyjne stanowią grupę schorzeń, które charakteryzują się postępującą degeneracją komórek nerwowych, prowadząc do ich funkcjonalnego uszkodzenia oraz utraty struktur anatomicznych w obrębie układu nerwowego, ostatecznie odzwierciedlając i/lub wpływając na to, co dzieje się w mózgu. Konsekwencjami jest stopniowy spadek i nieprawidłowości w zdolnościach percepcyjnych, poznawczych, motorycznych, behawioralnych i społecznych tych chorych. Częstość występowania chorób neurodegeneracyjnych wzrasta wraz z wiekiem. Zalicza się do nich m.in. chorobę Alzheimera, chorobę Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne (ALS), choroba Huntingtona oraz różne postacie demencji.

Farmakoterapia tych chorób stanowi istotny element leczenia, choć nie jest w stanie całkowicie wyleczyć pacjenta, a jedynie łagodzić objawy oraz spowalniać progresję choroby. Choroby te mają charakter postępujący, co oznacza, że wymagają systematycznego monitorowania i dostosowywania terapii w miarę pogarszania się stanu zdrowia pacjenta. Ponadto, leczenie tych chorób jest złożone, często wiąże się z wieloma lekami, które mogą wchodzić w interakcje oraz powodować działania niepożądane.

Opieka farmaceutyczna ma na celu nie tylko zapewnienie skutecznej terapii farmakologicznej, ale także poprawę jakości życia pacjenta, minimalizowanie ryzyka interakcji lekowych i działań niepożądanych, edukację pacjentów i ich rodzin oraz wsparcie w zarządzaniu leczeniem w ramach multidyscyplinarnego zespołu.

II. Patofizjologia

Patofizjologia chorób neurodegeneracyjnych jest złożonym procesem obejmującym szereg mechanizmów molekularnych i komórkowych, które prowadzą do postępującej utraty funkcji neuronów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Zrozumienie tych mechanizmów jest kluczowe dla opracowania skutecznych strategii terapeutycznych. Choroby neurodegeneracyjne są wynikiem złożonej interakcji między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i komórkowymi.

Liczne badania wykazują, że silna reakcja zapalna w jakimkolwiek miejscu w organizmie ludzkim, wywołana przez różne czynniki ogólnoustrojowe, powoduje przemieszczanie się komórek odpornościowych z „obwodu” do OUN. Początkowa ostra reakcja neurozapalna jest korzystna dla OUN, ponieważ wyzwała wrodzoną odpowiedź immunologiczną, która ogranicza uszkodzenia. Przewlekłe zapalenie nerwów charakteryzuje się nadmierną aktywacją komórek glejowych, w tym mikrogleju i astrocytów, które uwalniają prozapalne cytokiny, chemokiny oraz reaktywne cząsteczki tlenu. Zapalenie nerwów jest procesem patofizjologicznym w wielu chorobach OUN, niestety dokładne szlaki zapalenia nerwów nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu chorobach neurodegeneracyjnych dochodzi do nieprawidłowego fałdowania białek, takich jak β -amyloid w chorobie Alzheimera, α -synukleina w chorobie Parkinsona czy białko-tau w demencji z ciałami Lewy'ego. Białka te tworzą toksyczne oligomery, które zaburzają funkcje synaptyczne, prowadzą do śmierci neuronów oraz aktywują mikroglej. Stres oksydacyjny, wynikający z nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) i azotu (RNS), prowadzi do uszkodzenia lipidów, białek i DNA w komórkach nerwowych. Uszkodzenie mitochondriów, będących głównym źródłem energii w neuronach, pogłębia ten stan, prowadząc do dalszej aktywacji mikrogleju i astrocytów oraz nasilenia procesu zapalnego.

Coraz więcej dowodów wskazuje też na ogromną rolę mikrobiomu jelitowego w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. Dysbioza jelitowa może prowadzić do stanu zapalnego, który wpływa na funkcje mózgu poprzez oś jelitowo-mózgową.

III. Objawy i farmakoterapia chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne są często rozpoznawane na podstawie dokładnej analizy objawów klinicznych, historii pacjenta oraz wyników badań diagnostycznych. Ze względu na ich postępujący charakter, wczesne rozpoznanie jest kluczowe dla skutecznego zarządzania leczeniem. W diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych stosuje się zarówno testy przesiewowe, jak i bardziej zaawansowane metody diagnostyczne, w tym obrazowanie mózgu oraz badania molekularne w celu wykrywania wczesnych objawów, zanim nastąpi wyraźna utrata funkcji poznawczych lub motorycznych i umożliwia szybsze wprowadzenie odpowiedniego leczenia.

1. Objawy **choroby Alzheimera (AD)** są związane z postępującą utratą pamięci, zdolności myślenia i rozwiązywania problemów. Wczesne objawy to:

- Zaburzenia pamięci krótkotrwałej np. zapominanie o wydarzeniach z dnia codziennego.
- Trudności w orientacji czasowej i przestrzennej.
- Zaburzenia językowe np. trudności w przypomnieniu sobie słów.
- Zaburzenia w planowaniu i organizacji.
- W późniejszych stadiach pojawiają się również problemy z rozpoznawaniem osób, zmiany osobowości i zachowań.

Leczenie farmakologiczne w AD jest ukierunkowane na poprawę funkcji poznawczych oraz spowolnienie postępu choroby.

- **Inhibitory acetylocholinoesterazy (Donepezil, Rivastygmina, Galantamina)**
Acetylocholina (ACh) jest neuroprzekaźnikiem odgrywającym kluczową rolę w uczeniu się i funkcji pamięci. ACh hydrolizowana jest w przestrzeni międzysynaptycznej przez acetylocholinesterazę (AChE) do choliny i kwasu octowego. Następnie cholina wychwytywana jest zwrotnie do presynaptycznych neuronów i wykorzystywana do ponownej syntezy ACh. Stwierdzono, że AChE może wspomagać agregację β -amyloidu do bardziej toksycznych postaci. Blokowanie aktywności AChE zwiększa poziom neurotransmisji ACh w szczeliny synaptycznej i obniża obciążenie β -amyloidem, co prowadzi do poprawy funkcji poznawczych i spowolnienia procesu odkładania złogów amyloidowych.
- ✓ Chlorowodorek donepezilu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem AChE. Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest w ciągu 3-4 godzin od podania, a końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin. Pozwala to na osiągnięcie stopniowego stanu stacjonarnego po 3 tygodniach przyjmowania leku, przy stosowaniu wielokrotnych dawek doustnych. Jest metabolizowany przez układ cytochromu P450. W terapii stosuje się dawki 5 mg/dzień, podawane jednorazowo przed snem. Pozytywna ocena leczenia po miesiącu, pozwala kontynuować terapię ze zwiększoną dawką 10 mg/dzień. Stosowanie dawek wyższych nie przynosi istotnie większych korzyści w porównaniu z stosowaniem mniejszych ilości donepezilu. Najczęstsze działania niepożądane objawiające się podczas przyjmowania leku to objawy cholinergiczne oraz biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności i bezsenność. Na rynku dostępne są preparaty chlorowodoru donepezilu w dawkach 5 i 10mg w postaci tabletek powlekanych (Apo-Doperil, Cogiton, Pamigen) i tabletek ulegające rozpadowi w jamie ustnej (Cogiton ODT, Yasnal Q-Tab).
- ✓ Galantamina jest trzeciorzędowym alkaloidem izolowanym z cebulek przebiśniegu. Pełni rolę selektywnego, konkurencyjnego inhibitora AChE. Dodatkowo działa jako agonista receptora nikotynowego. Lek podaje się w iniekcjach s.c., i.m. lub i.v. Po podaniu s.c. lek łatwo przenika barierę krew-mózg, stężenie maksymalne osiągane jest w ciągu 30 minut i utrzymuje się przez okres około 5 godzin. Preparatem obecnym na polskim rynku jest Nivalin w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawkach 2,5 mg/ml oraz 5 mg/ml.
- ✓ Rywastygmina jest związkiem z grupy karbaminianów, który pełni rolę inhibitora AChE. Leczenie rozpoczyna się od dawki 1,5 mg- 2 razy dziennie z posiłkiem. Dostępne są postacie doustne to Exelon, Rivaldo, Ristidic i tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Nimvastid Systemy transdermalne pozwalają ograniczyć występowanie działań niepożądanych do których wliczają się efekty cholinergiczne (zaburzenia układu pokarmowego, zwężenie źrenicy, nadmierne pobudzenie gruczołów). Dostępne są plastry :Exelon, Rywastygmina Teva, Rywastygmina Apotex
- **Antagonista receptora NMDA**
- ✓ Chlorowodorek memantyny jest zależnym od napięcia, niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA o umiarkowanym powinowactwie do tego receptora. Coraz większa liczba dowodów wskazuje na to, że zaburzenia układu przekąźnictwa glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA, mogą

prowadzić do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Leczenie Memantyną rozpoczyna się od podania jednorazowej, doustnej dawki 5 mg/dobę. Łagodne działania niepożądane to: zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, senność i nadciśnienie tętnicze. Na rynku dostępne są tabletki powlekane 10 mg i 20 mg (Biomentin, Nemdatine) oraz krople doustne 10 mg/ml (Polmatine, Memantin NeuroPharma)

- **Lecanemab (BAN2401)** to przeciwciało monoklonalne **IgG1** opracowane do leczenia choroby Alzheimera. Ma na celu usunięcie płytki amyloidowej w mózgu, podawany dożylnie co dwa tygodnie. Zatwierdzony przez FDA w 2023 roku.

2. **Choroba Parkinsona** manifestuje się głównie zaburzeniami ruchowymi, do których należą:

- Drżenie spoczynkowe, które często zaczyna się po jednej stronie ciała.
- Sztywność mięśniowa, ograniczająca zakres ruchu.
- Bradykineza – spowolnienie ruchowe, trudności w inicjowaniu ruchów.
- Problemy z równowagą i postawą ciała np. chód parkinsonowski.
- Z czasem mogą pojawić się także zaburzenia poznawcze i depresja.

W chorobie Parkinsona dochodzi do degeneracji komórek nerwowych w obrębie jądra podstawnego mózgu, szczególnie w obszarze istoty czarnej, co prowadzi do zmniejszenia poziomu dopaminy w mózgu. W farmakoterapii stosuje się:

- **Lewodopę**, która jest złotym standardem w leczeniu Choroby Parkinsona, zwiększając stężenie dopaminy w mózgu. Działa na sztywność i spowolnienie, w mniejszym stopniu na drżenie. Chorzy leczeni Lewodopą żyją dłużej, gdy leczenie zostanie wdrożone stosunkowo wcześnie. Ważne jest aby lek przyjmować na stojąco i na czczo, popijając dużą ilością wody. Witamina C zwiększa wchłanianie Lewodopy, natomiast przyjmowanie leków zobojętniających kwas żołądkowy, produktów żelaza i wapnia oraz posiłków wysokobiałkowych zmniejsza jej przyswajalność. Przy nagłym odstawieniu Lewodopy może wystąpić stan zagrożenia życia tzw. zespół parkinsonizmu objawiający się wzrostem ciepłoty ciała, sztywnością mięśni, zaburzeniami świadomości, zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i niewydolności nerek. Niestety w zaawansowanej chorobie Parkinsona potrzebne są coraz to większe i częstsze dawki leku żeby uzyskać pożądaną efekt. Dostępne są połączenia: benserazyd+ lewodopa (Madopar-tabletki i kapsułki, Xevoben-tabletki i kapsułki) i karbidopa + lewodopa (Duodopa-żel dojelitowy, Nakom-tabletki). Duodopę podaje się dojelitowo, za pomocą pompy, bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego przez założony na stałe cewnik. Dawkowanie dobiera się indywidualnie.
- **Agoniści dopaminowi** są stosowani w początkowych stadiach choroby lub w połączeniu z Lewodopą w późniejszych etapach choroby. Najczęstsze objawy niepożądane to uczucie oszołomienia i nudności na początku stosowania, napady senności w ciągu dnia, zespół utraty kontroli impulsów (patologiczny hazard i zakupy, kompulsywne jedzenie, hobbyizm, hiperseksualność), hipotonia ortostatyczna, zaburzenia psychiczne i obrzęki w okolicy kostek. Zespół DAWS- lęk, napady paniki, dystrofia, pobudzenie, drażliwość, depresja, myśli samobójcze, zmęczenie, hipotonia, głód lekowy.
 - ✓ Pochodne niesporyszowe: pramipeksol, ropinirol, piribedil, rotygotyna-przezskórnice, apomorfina-parenteralnie.
Rotygotyna w postaci systemów transdermalnych to dobra alternatywa dla osób z zaburzeniami połykania i zaburzeniami pasażu jelitowego oraz z objawami otępienia. Lek poprawia jakość snu i ma potencjalne działanie antydepresyjne. Dostępne preparaty to plastry/ systemy transdermalne -Neupro
 - ✓ Pochodne sporyszowe: bromokryptyna, karbergolina, pergolid- obecnie nie są zalecane ze względu na poważne działania niepożądane (zwiększenie zastawek serca i płuc, owrzodzenia żołądka, bolesny rumień kończyn).
- **Inhibitory COMT** stosowane w terapii z Lewodopą. Niestety efekt jest słaby, przy tym bardzo nasilają działania niepożądane Lewodopy. Entakapon- działa obwodowo (Comtess tabletki). Tolkapon działa obwodowo i ośrodkowo, ale jest bardzo hepatotoksyczny.
- **Inhibitory MAO-B (Selegilina, Rasagilina)** – leki te mają na celu wydłużenie działania dopaminy poprzez hamowanie enzymów rozkładających dopaminę, co poprawia kontrolę nad objawami

motorycznymi. Przy wyższych dawkach lub przy przedawkowaniu mogą powodować tzw. cheese effect wywołany działaniem tyraminy, objawiający się głównie wzrostem ciśnienia. Rasagilina (AsanixPPH, Ralago, Rasagiline Viphatm- tabletki 1mg) jest nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem monoaminooksydazy B i dużo silniejszym niż Selegilina (Selgres tabl. 5mg).

- **Leki przeciwocholinergiczne (Triheksyfenidyl, Biperiden)** – stosowane w celu zmniejszenia drżenia oraz sztywności mięśniowej, szczególnie w początkowych stadiach choroby. Biperiden występuje pod nazwą Akineton w postaci roztworu do wstrzykiwań- szczególnie wskazany w sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie działanie, oraz w terapii wstępnej w ciężkich przypadkach parkinsonizmu. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki skutecznej, a następnie zwiększać ją stopniowo. Leczenie kontynuować należy preparatem Akinetonu *p.o.*
- **Zaawansowane metody leczenia choroby Parkinsona:**

- ✓ Głęboka stymulacja mózgu (deep brain stimulation DBS)-procedura niechirurgiczna , refundowana przez NFZ od 2009 r.
- ✓ Podskórne wlewy apomorfiny (APO)- program lekowy NWZ od 2018r.
- ✓ Dojelitowe wlewy Lewodopy (DUPDOPA)- program lekowy NFZ od 2017r.

- **Komórki macierzyste** w leczeniu choroby Parkinsona to jeden z najbardziej obiecujących kierunków nowoczesnej terapii, choć wciąż jest na etapie badań klinicznych i przedklinicznych. Komórki macierzyste mają zdolność do różnicowania się w różne typy komórek, np. neurony dopaminergiczne, do replikacji i regeneracji uszkodzonych tkanek. W chorobie Parkinsona celem leczenia jest replikacja brakujących neuronów dopaminergicznych produkujących dopaminę. Dużym ograniczeniem terapii jest precyzyjne różnicowanie komórek- trudność w uzyskaniu tylko komórek dopaminergicznych i długoterminowe przeżycie szczepu oraz ryzyko nowotworzenia. Wiele kontrowersji budzą kwestie etyczne i koszty, które są nadal bardzo wysokie. Terapie te są wciąż eksperymentalne, ale w ciągu kilku lat mogą wejść do praktyki klinicznej. Aktualne badania kliniczne trwają nad komórkami : ESC – embrionalne komórki pluripotenne , iPSC – indukowane komórki pluripotenne i MSC – mezenchymalne komórki macierzyste.

3. Istnieje wiele różnych **typów otępienia**.

Demencja to nie jest jedna choroba, ale zespół objawów, które mogą mieć różne przyczyny i mechanizmy. Może mieć charakter pierwotny- neurodegeneracyjny jak i wtórnych. Niektóre formy **otępień są odwracalne** np. depresja (pseudo-demencja), wynikająca z niedoboru witaminy B12, choroby tarczycy, przewlekłych infekcji np. kiły, neuroboreliozą, spowodowane guzem mózgu lub przewlekłą niewydolnością wątroby lub nerek. Porównanie niektórych typów demencji zestawiałam w tabelkach poniżej.

Typ demencji	Przyczyna	Cechy charakterystyczne
1. Choroba Alzheimera (AD)	Złogi beta-amyloidu i białka tau w mózgu	Postępująca utrata pamięci, dezorientacja, problemy z porozumiewaniem się
2. Demencja z ciałami Lewy'ego (DLB)	Złogi alfa-synukleiny (ciała Lewy'ego)	Halucynacje, fluktuacje świadomości, objawy parkinsonowskie
3. Otępienie naczyniowe (vascular dementia)	Uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu (mikro-/makrozawały)	Nagle pogorszenie funkcji poznawczych, objawy zależne od lokalizacji udarów
4. Otępienie czołowo-skroniowe (FTD)	Zanik płatów czołowych i/lub skroniowych	Zmiany osobowości, zaburzenia zachowania i mowy, często występuje w młodym wieku
5. Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PDD)	Rozwija się po objawach ruchowych PD	Trudności z uwagą i pamięcią, spowolnienie poznawcze
6. Otępienie w chorobie Huntingtona	Genetyczna mutacja – zanik jąder podstawy	Ruchy pływawicze ,zmiany zachowania, zaburzenia poznawcze
7. Otępienie alkoholowe (np. zespół Korsakowa)	Niedobór tiaminy (B1), alkoholizm	Amnezja, zaburzenia pamięci długotrwałej, konfabulacje tzw. wspomnienie rzekome (uzupełnianie brakujących wspomnień informacjami nieprawdziwym)
8. Otępienie pourazowe (CTE)	Wielokrotne urazy głowy (np. u sportowców)	Agresja, impulsywność, depresja, późne otępienie
9. Otępienie w przebiegu AIDS / HIV	Neuroinfekcja wirusem HIV	Spowolnienie, depresja, dezorganizacja, zapominanie
10. Otępienie polekowe / metaboliczne / niedoborowe	Leki, niedobory B12, tarczycy, depresja, infekcje	Czasem odwracalne przy odpowiednim leczeniu

Cecha kliniczna / Typ demencji	Choroba Alzheimera (AD)	Demencja z ciałami Lewy'ego (DLB)	Otępienie naczyniowe	Otępienie czołowo-skroniowe (FTD)	Demencja w chorobie Parkinsona (PDD)
Początek objawów	Powolny, ukryty	Nagły lub podstępny, z fluktuacjami	Często nagły, po udarze	Wczesnie, często <65 r.ż.	Po wielu latach choroby Parkinsona
Pierwsze objawy	Zaburzenia pamięci	Halucynacje, zaburzenia uwagi	Dezorganizacja, trudność w planowaniu	Zmiany osobowości i zachowania	Zaburzenia uwagi, spowolnienie myślenia
Zaburzenia pamięci	Silnie nasilone od początku	Późniejsze, mniej dominujące	Różnie – mogą być obecne	Często łagodniejsze	Obecne, ale często mniej wyraźne
Zaburzenia mowy (afazja)	Narastające	Rzadko dominujące	Czasem obecne	Wczesne i nasilone	Łagodne lub późne
Zmiany zachowania	Z czasem	Dezorientacja, urojenia	Apatia, spowolnienie	Agresja, apatia, impulsywność	Apatia, spowolnienie
Halucynacje	Rzadkie, późne	Bardzo częste, wczesne	Rzadkie	Niezbyt typowe	Mogą występować
Objawy parkinsonowskie	Rzadkie (późne)	Wczesne, ale łagodniejsze niż w PD	Możliwe (zwłaszcza po udarach)	Rzadkie	Główna cecha choroby
Fluktuacje świadomości	Raczej nieobecne	Bardzo typowe	Możliwe	Raczej nieobecne	Możliwe
Zaburzenia snu REM	Rzadkie	Bardzo częste	Rzadkie	Rzadkie	Częste
Depresja i lęk	Częste	Częste	Częste	Możliwe	Częste
Tempo progresji	Powolne (7–10 lat)	Średnie (5–8 lat)	Skokowe lub powolne	Bardzo zmienne, często szybkie	Powolne
Reakcja na leki	Dobra na inhibitory cholinesterazy	Bardzo wrażliwi na neuroleptyki	Ograniczona	Niewielka skuteczność	Ostrożna lewodopa, możliwy donepezil

4. Rdzeniowy zanik mięśni (SMA)

to genetyczna choroba neurodegeneracyjna, charakteryzująca się postępującą utratą motoneuronów rdzenia kręgowego, co prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni szkieletowych. SMA jest spowodowany mutacjami w genie SMN1, odpowiedzialnym za produkcję białka SMN (survival motor neuron). Białko SMN jest kluczowe dla utrzymania funkcji motoneuronów, a jego niedobór skutkuje ich uszkodzeniem i śmiercią. Obecność genu SMN2 może częściowo kompensować ten deficyt, jednak produkowane przez niego białko SMN jest mniej stabilne.

Od 2021 roku z próbek krwi pobieranych rutynowo od noworodków na panel przesiewowy 30 chorób wrodzonych w szpitalach wykonuje się badania przesiewowe m.in. w kierunku SMA. Ze względu na zmienny wiek wystąpienia i nasilenia objawów klinicznych SMA wyróżnia się 5 postaci choroby:

- SMA0 – postać prenatalna, stanowi nie więcej niż 1–2% przypadków SMA,
- SMA1 – początek przed 6. mż.; odpowiada za 40–50% przypadków SMA
- SMA2 – początek w 6.–18. mż.; stanowi 20–30% przypadków SMA,
- SMA3 – początek objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia, odpowiada za ok. 20–30% zachorowań na SMA,
- SMA4 – początek objawów w wieku dorosłym, zazwyczaj w 3. dekadzie życia, jest bardzo rzadka, odpowiada za 1–2% zachorowań na SMA

SMA objawia się postępującym, symetrycznym osłabieniem mięśni, z przewagą objawów w kończynach dolnych, osłabieniem lub brakiem odruchów głębokich, prawidłowym rozwojem psychicznym, brakiem zajęcia mięśni przepony oraz mięśni zewnętrznych gałki ocznej. Najważniejsze jest aby jak najwcześniej rozpocząć leczenie. Jeśli leczenie SMA rozpocznie się zanim wystąpią pierwsze objawy, jest możliwe, że pacjent będzie rozwijał się podobnie do swoich zdrowych rówieśników.

Terapie modyfikujące przebieg choroby:

- **Nusinersen (Spinraza)**- pierwszy lek zarejestrowany w Unii Europejskiej w leczeniu SMA od 2017 roku. W Polsce refundowany od stycznia 2019 roku w ramach programu lekowego. Działa poprzez modyfikację splicingu mRNA genu SMN2, zwiększając produkcję pełnowartościowego białka SMN. Podawany jest dooponowo (podpajęczynówkowo) drogą nakłucia lędźwiowego.
- **Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)**- zarejestrowana w Unii Europejskiej od maja 2020r. W Polsce refundowany od września 2022 roku w ramach programu lekowego wyłącznie dla dzieci do 6 miesiąca życia. Jest to terapia genowa polegająca na wprowadzeniu kopii genu SMN1 do organizmu pacjenta. Lek podawany jest jednorazowo -dożylnie i ma na celu trwałe zwiększenie produkcji białka SMN.
- **Risdiplam (Evrysdi)**- zarejestrowany w Unii Europejskiej od marca 2021r. W Polsce refundowany od września 2022 roku w ramach programu lekowego. Jest to doustny lek w postaci syropu, który modyfikuje splicing mRNA genu SMN2, zwiększając produkcję funkcjonalnego białka SMN. Jest stosowany u pacjentów w różnych grupach wiekowych.

Koszty leczenia SM są bardzo wysokie. Leki należą do jednych z najdroższych na świecie:

Zolgensma – 1,8 mln euro (ok 8 milionów złotych) jednorazowe podanie

Spinraza – 90 tys.euro za dawkę (ok. 360.000 zł). Koszt terapii leczenie w pierwszym roku to ok 540 tys. Euro (6 zaszczeków).

5. **Stwardnienie zanikowe boczne (ALS)**

to choroba neurodegeneracyjna neuronu ruchowego (MND) -choroba Charcot'a. Etiopatogeneza ALS jest jak dotąd nieznana, może występować w formie dziedzicznej (FALS 5-10% wszystkich przypadków) lub w formie sporadycznej (SALS 90-95% przypadków). Cechą wspólną u pacjentów z ALS jest występowanie agregatów lub inkluzji białkowych opatrzonej ubikwitiną (małe białko mające znaczenie w procesie degradacji białek przeznaczonych do zniszczenia) w rdzeniowych i opuszkowych neuronach ruchowych. Badania genetyczne chorych na FALS wykazały występowanie charakterystycznych mutacji genowych, zlokalizowanych między innymi w genach kodujących białka tworzące inkluzje. W utajonej fazie choroby dochodzi do stopniowej degradacji neuronów ruchowych. Gdy liczba neuronów spadnie poniżej krytycznego poziomu, rozpoczyna się faza objawowa choroby. Diagnoza ALS zazwyczaj jest stawiana późno tzn. około rok po wystąpieniu pierwszych objawów. Faza kliniczna choroby rozpoczyna się od osłabienia oraz atrofi mięśni kończyn (zanik, zmniejszenie masy mięśniowej) przechodząc ostatecznie w porażenie kończyn, porażenie mięśni oddechowych i trudności z połykaniem i mową. Ok. 50% pacjentów z ALS wykazuje cechy otępienia czołowo-skroniowego. Nie ma skutecznego leczenia, żaden z leków nie hamuje rozwoju choroby. Od początku lat 90 XX wieku stosowany jest riluzol i edaravone (2017) – w niewielkim stopniu spowalniający proces chorobowy.

Riluzol (Rilutek) – działa na poziomie układu glutaminergicznego, hamując nadmierne uwalnianie glutaminy. Badania wykazały, że riluzol może wydłużyć przeżycie o około 2–3 miesiące. Zalecana dawka dobową to 100 mg (50 mg co 12 godzin). Lek jest refundowany przez NFZ.

Edaravone (Radicava) – lek w postaci dożylnych infuzji o działaniu przeciwutleniającym, który zmniejsza stres oksydacyjny i wykazuje działanie neuroprotektoryjne. W początkowej fazie leczenia stosuje się 60 mg/dobę przez 14 dni, następnie 60 mg co drugi dzień przez 14 dni. Lek jest refundowany przez NFZ dla pacjentów objętych programem lekowym. W innej sytuacji koszt terapii może wynosić około 20 000 zł miesięcznie.

Tofersen (Qalsody- Iniekcja dooponowa)- nowoczesny lek genowy, który redukuje produkcję zmutowanego białka SOD1, odpowiedzialnego za niektóre przypadki ALS. Został zatwierdzony w USA w 2023 roku, a w Europie w 2024 roku do leczenia dorosłych pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) związanym z mutacją w genie SOD1. Początkowo stosuje się 100 mg co 4 tygodnie przez 24 tygodnie.

Lek jest refundowany przez NFZ dla pacjentów objętych programem lekowym. W innej sytuacji koszt terapii może wynosić około 100 000 zł miesięcznie.

Trwają intensywne badania na całym świecie nad wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych u chorych z ALS w zakresie spowolnienia/powstrzymania postępu ALS. W Korei Południowej zarejestrowano już np. terapię autologicznymi BM-MSC. W Polsce badania prowadzone są w ośrodku w Olsztynie.

6. Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona jest genetycznie uwarunkowaną chorobą neurodegeneracyjną dziedziczną autosomalnie dominującą, która prowadzi do postępującego uszkodzenia komórek nerwowych. Objawy choroby pojawiają się zazwyczaj pomiędzy 30 i 45 rokiem życia. Choroba może ujawniać się u 5-letnich dzieci, jak i u dorosłych po 70. roku życia. W chorobie Huntingtona opisuje się trzy główne typy objawów:

- ✓ objawy fizyczne, takie jak ruchy mimowolne i nieporadność ruchowa,
- ✓ objawy emocjonalne, jak depresja, drażliwość oraz skłonność do natręctw,
- ✓ zaburzenia poznawcze, takie jak utrata zdolności zapamiętywania, niemożność skupienia uwagi oraz trudności w podejmowaniu decyzji.
- ✓ mowa staje się z czasem niewyraźna; mogą również pojawić się trudności z połykaniem, które z kolei mogą prowadzić do utraty masy ciała.

Testy genetyczne w kierunku mutacji choroby Huntingtona dostępne są od roku 1993. Osoby, u których istnieje ryzyko dziedziczenia choroby lub które przypuszczają, że występują u nich objawy choroby, mogą wykonać badanie krwi pozwalające stwierdzić, czy mają nieprawidłowy gen. Leczenie farmakologiczne ma na celu złagodzenie objawów motorycznych i psychicznych.

- **Tetrabenazyna** – lek stosowany w leczeniu ruchów płasawicznych, który działa poprzez blokowanie transportu dopaminy do pęcherzyków synaptycznych.
- **Antypsychotyki (Olanzapina, Risperidon)** – stosowane w leczeniu objawów psychicznych, takich jak agresja, lęki czy halucynacje.
- W drugiej fazie badań klinicznych jest **PTC-518-Votoplamem** (tabletki) modulator splicingu. Lek zmienia sposób, w jaki RNA komunikuje się z cząsteczką kodującą dane dotyczące wytwarzania białka huntingtyny, w wyniku czego powstaje mniej tego białka. Firma PTC Therapeutics prowadząca badania opublikowała wyniki, że badanie osiągnęło swój główny punkt końcowy, wykazano, że votoplam obniża poziom białka huntingtyny. Lek wydaje się być bezpieczny - nie było żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych podczas badań. Dane są obiecujące, ale wciąż pozostaje dużo niejasnych danych do analizy. Bądź co bądź, badania trwają -dając nadzieję chorym na nowy lek.

IV. Podsumowanie

Z punktu widzenia zdrowia publicznego, choroby neurodegeneracyjne stanowią jedno z największych wyzwań demograficznych i społecznych XXI wieku, szczególnie w kontekście starzejących się społeczeństw. Ich rosnąca częstość, długotrwały przebieg i wysoka opiekuńczość obciążają systemy ochrony zdrowia i opieki społecznej, co wymaga zarówno interdyscyplinarnego podejścia klinicznego, jak i intensyfikacji badań nad nowymi terapiami.

Farmaceuci pełnią ważną funkcję w opiece nad pacjentami z chorobami neurodegeneracyjnymi – nie tylko jako osoby wydające leki, ale również jako edukatorzy i doradcy w zakresie leczenia, bezpieczeństwa farmakoterapii oraz wsparcia dla rodzin. Farmaceuta może pomóc m.in. w monitorowaniu działań niepożądanych leków, identyfikowaniu potencjalnych interakcji lekowych, edukowaniu opiekunów i pacjentów na temat przebiegu choroby i możliwości leczenia objawowego, wskazywaniu na potrzebę konsultacji lekarskiej, gdy pojawiają się nowe objawy lub zmiany zachowania. Istotne jest aby pacjenci byli świadomi swojego leczenia, rozumieli, jak działa stosowana farmakoterapia i byli w stanie rozpoznać objawy niepożądane.

V. Piśmiennictwo

- 1 Tesco G, Lomoio S. Pathophysiology of neurodegenerative diseases: An interplay among axonal transport failure, oxidative stress, and inflammation? *Semin Immunol.* 2022;59:101628. doi:10.1016/j.smim.2022.101628.
2. Agnello L, Ciaccio M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 25;23(21):12854. doi: 10.3390/ijms232112854. PMID: 36361643; PMCID: PMC9654859.
3. Graves N, Gambin Y, Sierceki E. Szczepy α -synukleiny i ich znaczenie w chorobie Parkinsona, zaniku wieloukładowym i ośpieniu z ciałami Lewy'ego. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12134. doi:10.3390/ijms241512134.
4. Geng ZH, Zhu Y, Li QL, Zhao C, Zhou PH. Enteric nervous system: The bridge between the gut microbiota and neurological disorders. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810483. doi:10.3389/fnagi.2022.810483.
5. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Fiske B, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, Stott SRW. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2023 update. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(4):427–439. doi:10.3233/JPD239901.
6. Chu SH, Zhao X, Komber A, Cheyne J, Wu S, Cowey E, Kutlubaev MA, Mead G. Systematic review: Pharmacological interventions for the treatment of post stroke fatigue. *Int J Stroke.* 2023;18(9):1071–1083. doi:10.1177/17474930231196648.
7. Imbimbo BP, Triaca V, Imbimbo C, Nisticò R. Investigational treatments for neurodegenerative diseases caused by inheritance of gene mutations: lessons from recent clinical trials. *Neural Regen Res.* 2023 Aug;18(8):1679–1683. doi:10.4103/1673-5374.363185. PMID:36751779.
8. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Fiske B, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, Stott SRW. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2023 update. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(4):427–439. doi:10.3233/JPD-239901.
9. Binert Kusztal Ź, Starek M, Dąbrowska M. Choroby neurodegeneracyjne – aspekt farmakoterapeutyczny choroby Alzheimer. *Farm Pol.* 2021;77(7):451–457. doi:10.32383/farmopol/142108.
10. Więcek M, Piotrowska DG, Kołodziejczyk M, Głowacka IE. Choroba Alzheimer – przegląd substancji leczniczych i ich pochodnych. *Farm Pol.* 2023;79(12):789–800. doi:10.32383/farmopol/185732.
11. Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell.* 2023;186(22):4757–4772. doi:10.1016/j.cell.2023.09.023.
12. Adamu A, Li S, Gao F, Xue G. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1347987. doi:10.3389/fnagi.2024.1347987.
13. Hübner I, Hübner J, Witek I, Krocza S. Stwardnienie zanikowe boczne z objawami piramidowo-pozapiramidowymi oraz jako zespół paranowotworowy — opis dwóch przypadków. *Pol Przegl Neurol.* 2017;13(3):137–143.
14. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, Zhan S, Wang S. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta analysis. *J Neurol.* 2020;267(4):944–953. doi:10.1007/s00415-019-09652-y. PMID:31797084.
15. Hübner I, Hübner J, Witek I, Krocza S. Stwardnienie zanikowe boczne... opis dwóch przypadków. *Pol Przegl Neurol.* 2017 Oct 9; 13(3):137–143.
16. Rubinowicz-Zasada M, Orczyk A, Orczyk M, Pasek J. Stwardnienie boczne zanikowe – choroba neuronu ruchowego. Prezentacja przypadku. *Pediatrics Med Rodzinna.* 2015;11(1):112–118. doi:10.15557/PiMR.2015.001020.
17. Żur-Wyrozumska K, Klus M. Stwardnienie zanikowe boczne-praktyczne aspekty kliniczne. *Neurologia po Dyplomie.* 2019. <https://podyplomie.pl/neurologia/32917,stwardnienie-zanikowe-boczne-praktyczne-aspekty-kliniczne>
18. Zgórzyńska E, Krawczyk K, Beldzińska P, Walczewska A. Molekularne podłoże proteinopatii: przyczyna zespołów ośpiennych i zaburzeń motorycznych. *Postep Hig Med Doświadczalnej.* 2021;75(1):456–473. doi:10.5604/01.3001.0014.9513.
19. Sławek J, Sołtan W, Sitek EJ. Choroba Huntingtona — w 20. rocznicę odkrycia genu IT15; patogenez, diagnostyka i leczenie. *Pol Przegl Neurol.* 2013;9(3):85–95.
20. Julayanont P, McFarland NR, Heilman KM. Mild cognitive impairment and dementia in motor manifest Huntington's disease: classification and prevalence. *J Neurol Sci.* 2020;408:116523. doi:10.1016/j.jns.2019.116523.

21. Rosenblatt AR, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*. 2000;41(1):24–30. doi:10.1016/S0033-3182(00)71170-4.
22. Menozzi E, Schapira AHV. Prospects for disease slowing in Parkinson disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2025;65:237–258. doi:10.1146/annurev-pharmtox-022124-033653.
23. Khan MA, Nasiripour S, Bopassa JC. Parkinson Disease signaling pathways, molecular mechanisms, and potential therapeutic strategies: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6416. doi:10.3390/ijms26136416.
24. Reilly J, Rodríguez AD, Lamy M, Neils-Strunjas J. Subtypes of vascular dementia. *J Clin Neurosci*. 2000;7(1):1–8.
25. Lennox GG, Lowe JS. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand*. 2015;29(10):50–57.
26. orrioni B, Tarantino B, Graff C, Krüger J, Ludolph AC, Moreno F, et al. Predictors of care home admission and survival rate in patients with syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration in Europe. *Neurology*. 2024;103(7):e209793.
27. Wyman-Chick KA, et al. Dementia with Lewy bodies drug therapies in clinical trials: systematic review up to 2022. *Alzheimers Dement*. 2025;21(2):e14450. doi:10.1002/alz.14450.
28. Pillay J, Gaudet LA, Saba S, Vandermeer B, Ashiq AR, Wingert A, Hartling L. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):289. doi:10.1186/s13643-024-02681-3.
29. Martí Y, Aponte Ribero V, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. A systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: motor function, scoliosis, and contractures. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(5):889–904. doi:10.3233/JND-230248.
30. Biofarm. Chpl Cogiton 5 mg. Rejestr medyczny lek – Charakterystyka. [online]. *Biofarm*; dostęp 01.04.2025 przez: rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl (nr RPL: 11952).