

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Bernardica Jurić**

**Terapijski pristup Alzheimerovoj bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Rebro, Klinici za neurologiju pod vodstvom dr.sc. Marina Boban, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

AB - Alzheimerova bolest, NMDA-R – N-metil-D-aspartat receptor, MCI – Mild Cognitive Impairment, ADL - Activities of Daily Living, A $\beta$  – amyloid beta, APP - Amyloid Precursor Protein, NFT - Neurofibrillary Tangles, PSEN1 - presenilin 1, PSEN2 - presenilin 2, DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, IWG - International Working Group, MRI – Magnetic resonance imaging , FDG – fluorodeoxyglucose, PET – Positron emission tomography , PIB – pittsburgh compound B , ADAS-cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale, SIB - Severe Impairment Battery, MMSE - Mini-Mental State Examination, ADCS/ADL - Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Scale, CGIC - Clinical Global Impression of Change, CIBIC - Clinicians' Interview-based Impression of Change, BGP - Behavioral Rating scale for Geriatric Patients, FDA - Food and Drug Administration, AMPA-R -  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, CA1 – Cornu ammonis, LTD - long-term depression, BPS - bihevioralno-psihijatrijski simptomi, BACE1 -  $\beta$ -sekretase 1, APOE – apolipoprotein E, MAP - Microtubule Associated Protein, CDK5 – cyclin-dependent kinase 5 , GSK3 $\beta$  – glycogen synthase kinase 3 beta, RAGE - receptor for advanced glycation endproducts, ROS – reactive oxygen species, RNS – reactive nitrogen species, GSH - glutation, GLUT3 - glucose transporter 3, LDL – low-density lipoprotein , DNA - deoxyribonucleic acid, NADH - Nicotinamide adenine dinucleotide, LA – lipoic acid, SS 31 -Szeto Schiller peptide 31, AAMI – age-associated memory impairment, DHA – docosahexaenoic acid, GRAS – generally recognized as safe, EPA - Eicosapentaenoic acid, PDE - phosphodiesterase, DM – diabetes mellitus, PPAR $\gamma$  - Peroxisome proliferator-activated receptor, IDE – insulin degrading enzyme, HMG-CoA - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, NSAID - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NGF – nerve growth factor, ECB - encapsulated cell biodelivery, HDAC - Histone deacetylases, EMA - European Medicines Agency, AChE - Acetylcholinesterase, DBS – deep brain stimulation, NICE - National Institute for Clinical Excellence, NHS - National Health Service

**Sadržaj:**

<b>1.Sažetak</b> .....	
<b>2.Summary</b> .....	
<b>3.Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>4.Antidementivi</b> .....	<b>5</b>
<b>5.Terapija sekundarnih simptoma</b> .....	<b>11</b>
<b>6.Antiamiloidna terapija</b> .....	<b>15</b>
<b>7.Terapija usmjerena na tau</b> .....	<b>18</b>
<b>8.Antioksidativna terapija</b> .....	<b>20</b>
<b>9.Dodaci prehrani i medicinska hrana</b> .....	<b>24</b>
<b>10.Druge terapije temeljene na neurotransmiterima</b> .....	<b>27</b>
<b>11.Drugi pristupi liječenju</b> .....	<b>28</b>
<b>12.Liječenje komorbiditeta</b> .....	<b>33</b>
<b>13.Prevenција</b> .....	<b>34</b>
<b>14.Zaključak</b> .....	<b>35</b>
<b>15.Zahvale</b> .....	<b>37</b>
<b>16.Literatura</b> .....	<b>38</b>
<b>17.Životopis</b> .....	<b>39</b>

## 1. Sažetak

Terapijski pristup Alzheimerovoj bolesti  
Bernardica Jurić

Alzheimerova bolest (AB) je progresivni neurodegenerativni poremećaj koji se uglavnom javlja u starijoj životnoj dobi, a kao najčešći uzrok sindroma demencije predstavlja značajni javnozdravstveni problem. Trenutačno farmakološko liječenje AB je simptomatsko, bez mogućnosti utjecaja na uzrok bolesti. U Hrvatskoj su trenutno registrirana tri lijeka: dva inhibitora acetilkolinesteraze (donepezil i rivastigmin) koji se koriste za liječenje blagog do umjerenog oblik bolesti i jedan antagonist NMDA receptora (memantin) koji se koristi za liječenje umjerenog do teškog oblika bolesti. Primjena inhibitora acetilkolinesteraze temelji se na dokazima koji upućuju da tijekom razvoja bolesti dolazi do oštećenja kolinergičkih neurona, pa se, inhibirajući enzim koji razgrađuje acetilkolin, nastoji povisiti razina tog neurotransmitera u mozgu. Mehanizam djelovanja antagonista NMDA receptora temelji se na blokiranju ekscitotoksičnog učinka prekomjerne stimulacije receptora glutamatom. Trenutno se istražuju novi terapijski pristupi koji bi trebali imati učinak na modifikaciju tijeka bolesti, što znači da bi sprečavali daljnja oštećenja neurona i progresiju bolesti, no trenutno nijedan od tih lijekova nije pokazao adekvatnu učinkovitost u kliničkim studijama. Njihov bi učinak mogao biti najveći ukoliko bi liječenje započelo u presimptomatskoj fazi bolesti stoga je bitno razviti metode ranog dijagnosticiranja AB. Od terapije koja modificira tijek bolesti aktualno se istražuju lijekovi s potencijalnim učinkom na  $\beta$ -amiloid i protein tau koji se nakupljaju u mozgu (stvarajući amiloidne plakove, odnosno neurofibrilarne petlje) i ostvaruju toksične učinke. Uzimajući u obzir štetan učinak slobodnih radikala istraživale su se mogućnosti i antioksidativne terapije (npr. vitamini E i C). Postoje i različiti dodaci prehrani čija uporaba nije odobrena, ali se svejedno široko koriste u svrhu poboljšanja kognitivnih simptoma. Iako epidemiološke studije povezuju hormonsku nadomjesnu terapiju i statine sa smanjenjem rizika AB, kliničke studije nisu dokazale njihovu učinkovitost. Razvija se i genska terapija, testiraju se različiti putevi dostave gena za neuralni faktor rasta u bazalne dijelove mozga. S obzirom na to da AB uz oštećenje kognitivnih sposobnosti sa sobom nosi i psihijatrijske poremećaje i poremećaje ponašanja koji bitno otežavaju samu bolest i skrb za pacijenta, potrebno je naći i zadovoljavajuću terapiju tih simptoma, s obzirom na to da su dosadašnji oblici terapije ograničenih mogućnosti.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, inhibitori kolinesteraze, antagonisti NMDA receptora, terapija koja modificira bolest

## 2. Summary

Therapeutic approaches to Alzheimer's disease  
Bernardica Jurić

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder, mostly affecting elderly people. It's the most common cause of dementia and therefore a significant public health problem. Current therapy of the disease is symptomatic, it doesn't affect the cause of the disease. Three drugs are currently registered in Croatia: two acetylcholinesterase inhibitors (donepezil and rivastigmine) which are used for mild to moderate stage of the disease and one NMDA receptor antagonist (memantine) which is used for moderate to severe form of the disease. The use of the acetylcholinesterase inhibitors is based on the evidence of marked cholinergic deficit in the brains of patients with AD. The mechanism of action of the NMDA receptor antagonists is based on blocking the excitotoxic effect of the excessive stimulation of the receptor by glutamate. New, disease-modifying therapeutic approaches which prevent further neuronal damage and the progression of the disease are being investigated at the moment, but none of those drugs has shown efficacy in clinical studies. Their effect might be the greatest in the presymptomatic phase of the disease. Therefore, it's important to biomarkers for early detection of the Alzheimer's disease. Some of the disease-modifying drugs that are currently being investigated are drugs targeting  $\beta$ -amyloid and tau protein which accumulate in the AD brain (forming amyloid plaques and neurofibrillary tangles) and produce toxic effects. Considering the damaging effect of the free radicals, antioxidative therapy (such as vitamins E and C) has also been tried. There are different food supplements whose use has not been approved, but are widely used to improve symptoms of dementia. Even though epidemiological studies have shown an association between estrogen replacement therapy or the use of statins with a decreased risk of Alzheimer's disease, clinical studies have not proven their efficacy. Genetic therapy is also being researched, different ways of delivering nerve growth factor gene to the basal parts of the brain are being tested. Considering the fact that Alzheimer's disease is not characterized only by cognitive damage but also psychiatric symptoms and behavioural problems which aggravate the disease and make patient care more difficult, it is necessary to find adequate treatment of those symptoms since current therapy is not satisfactory.

Key words: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, disease-modifying drugs

### 3.Uvod

Alzheimerova bolest je kronična neurodegenerativna bolest obilježena progresivnim propadanjem neurona koje za posljedicu ima slabljenje kognitivnih funkcija. Najčešći je uzrok demencije, a procjenjuje se da 60-80% dementnih bolesnika u podlozi ima Alzheimerovu bolest. Prevalencija bolesti raste zahvaljujući starenju svjetske populacije. Prema američkom Nacionalnom institutu za starenje i Alzheimerovoj udruzi postoje tri stadija Alzheimerove bolesti: 1. pretklinička faza u kojoj nastaju neuropatološke promjene, no simptomi nisu vidljivi, 2. faza blagog kognitivnog poremećaja, (MCI, od engl. Mild Cognitive Impairment) u kojoj postoje objektivni kognitivni simptomi, no aktivnosti svakodnevnog života (ADL, od engl. Activities of Daily Living) su još uvijek očuvane te osoba ne ispunjava kriterije za dijagnozu demencije, te 3. Alzheimerova bolest u kojoj naposljetku dolazi do oštećenja ADL te razvoja demencije.

Na samom početku bolesti javlja se gubitak epizodičnog pamćenja kojeg slijede poremećaji ostalih kognitivnih funkcija: govora, vidnoprstornih sposobnosti i izvršnih funkcija, a uz to se javljaju i promjene u ponašanju. U terminalnom stadiju bolesti bolesnici mogu ostati vezani za krevet, nesposobni za komunikaciju i inkontinentni.

Patofiziološki procesi Alzheimerove bolesti počinju godinama prije postavljanja kliničke dijagnoze. Histopatološki, glavne promjene u mozgu bolesnika s Alzheimerovom bolesti su odlaganje amiloida- $\beta_{42}$  ( $A\beta$ ), peptida koji nastaje iz  $A\beta$  prekursorskog proteina (APP, od engl Amyloid Precursor Protein) uz formiranje takozvanih senilnih plakova, te nakupljanje abnormalnog, hiperfosforiliranog tau proteina u intracelularnim agregatima koje nazivamo neurofibrilarne petlje (NFT, od engl. Neurofibrillary Tangles). Oligomerni oblici agregiranog  $A\beta$  toksično djeluju na staničnu i sinaptičku funkciju uzrokujući gubitak neurona i opadanje kognitivnih funkcija.

Alzheimerova bolest je u većini slučajeva sporadična bolest čiji uzrok nije poznat. Disfunkciju i gubitak neurona koji se javlja tijekom bolesti najvjerojatnije potiču okidači kao što su oksidativni stres ili toksini koji nastaju djelovanjem  $A\beta$ , tau proteina ili nekog nepoznatog medijatora. Obiteljski oblik čini manje od 1% slučajeva, a otkrivene su mutacije u tri gena odgovorne za autosomno-dominantno nasljeđivanje te bolesti: genu za *APP*, te *presenilin 1 (PSEN1)* i *presenilin 2 (PSEN2)* genu koji čine komponentu enzimskog kompleksa potrebnog za stvaranje  $A\beta$ . Odlaganje  $A\beta$  je vezano s početkom bolesti, no tau patologija, koja započinje u medijalnom temporalnom režnju, a s napredovanjem bolesti zahvaća druge regije mozga u specifičnom stereotipnom slijedu, bolje korelira s težinom

demencije. Na temelju toga postoji i patološko određivanje stadija Alzheimerove bolesti (Braak stadiji I-VI). Simptomi Alzheimerove bolesti mogu se podijeliti u tri skupine. Prva je neurokognitivna, koja obuhvaća deficite kognitivnih funkcija kao što su gubitak epizodičnog pamćenja, afazija (poremećaj govora), apraksija (nemogućnost izvođenja motoričkih zadataka usprkos očuvanoj primarnoj motoričkoj funkciji), agnozija (nemogućnost prepoznavanja ljudi ili objekata unatoč netaknutoj senzornoj funkciji). Druga grupa su neuropsihijatrijski simptomi koji obuhvaćaju psihijatrijske značajke (deluzije, halucinacije, depresiju, paranoidne ideje) i poremećaje ponašanja (agresija, lutanje, disinhibicija). Treću skupinu čine problemi s obavljanjem aktivnosti svakodnevnog života koji se dijeli na instrumentalni ADL (izvršavanje kompleksnih zadataka kao što je kupovanje, prijevoz, korištenje telefona, pripravljanje jela, održavanje domaćinstva, bavljenje financijama i redovno uzimanje lijekova) čije se oštećenje javlja u ranim stadijima demencije, te bazični ADL (oblačenje, kupanje i osobna higijena, hranjenje, funkcionalna mobilnost) koji je zahvaćen u kasnijim stadijima demencije.

Alzheimerova bolest predstavlja ogroman teret za zdravstvene sustave, društvo, bolesnike i njihove obitelji i jedan je od vodećih uzroka nesposobnosti u starijih. Većina bolesnika treba pomoć u svakodnevnim aktivnostima, a mnogi s vremenom trebaju cjelodnevnu skrb i nadzor. Lijekovi koji se trenutno koriste u terapiji Alzheimerove bolesti služe poboljšanju simptoma ili odgađanje opadanja kognitivnih funkcija, no niti jedan odobren lijek ne utječe na podležeci neurodegenerativni proces. Svakom bolesniku bi se prilikom odabira terapije trebalo pristupiti individualno, uvažavajući između ostalog i mišljenje samog bolesnika i njegovatelja.

Za procjenu učinkovitosti lijekova u kliničkim studijama bitno je točno postaviti dijagnozu Alzheimerove bolesti, te korištenje prikladnih skala (alata) koji omogućavaju dobru procjenu kognitivnih i drugih funkcija na početku i na kraju studije osobito promjene dobivene na tim skalama. U kliničkim studijama uobičajeno se koriste DSM-IV kriteriji za postavljanje dijagnoze Alzheimerove bolesti, no postoje i noviji IWG (engl. International Working Group) kriteriji, koji, osim kliničke slike u obzir uzimaju i različite biomarkere kao što su razine  $A\beta_{1-42}$  i tau proteina u likvoru, atrofija karakterističnih područja mozga (npr. hipokampus) koja se utvrđuje uz pomoć strukturnog MRI, kortikalni hipometabolizam koji se može otkriti uz pomoć FDG PET-a, razina amiloida u mozgu koja se također može odrediti uz pomoć npr. PIB PET-a. Biomarkeri se mogu koristiti u postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti, (iako još uvijek u svakodnevnom kliničkom radu nisu nužno potrebni za postavljanje dijagnoze), u praćenju tijeka bolesti, odnosno učinkovitosti terapije. Biomarkeri moždane  $A\beta$  amiloidoze uključuju niske koncentracije  $A\beta_{42}$  u likvoru te dokaz



odlaganja  $A\beta$  u mozgu bolesnika upotrebom PET-a koristeći različite specifične ligande. Povišena koncentracija tau proteina u likvoru je povezan s oštećenjem neurona, ali nije specifična za Alzheimerovu bolest. Unatoč tomu, kombinacija povišenog tau proteina s niskim  $A\beta_{42}$  proteinom u likvoru, kao i dokaz pojačanog nakupljanja  $A\beta_{42}$  u mozgu bolesnika upotrebom PET-a (npr. upotrebom PIB obilježavača) smatra se odličnim biomarkerom bolesti koji može biti od pomoći i u predviđanju progresije MCI stadija u Alzheimerovu bolest. Ostali biomarkeri kao što je hipometabolizam nađen na FDG-PET-u i MRI prikaz hipokampalne atrofije su manje specifični. Zajedno ovi biomarkeri mogu biti vrlo korisni u ranom otkrivanju Alzheimerove bolesti, jer mogu biti pozitivni i desetak godina prije kliničkog početka bolesti. Usprkos značajnim mogućnostima biomarkera, još uvijek su potrebna dodatna testiranja kako bi se odredila prediktivna točnost i granične vrijednosti u kliničkoj praksi.

Postoji nekoliko standardiziranih alata za procjenu težine demencije i mjerenje promjena, a mogu se podijeliti u nekoliko skupina s obzirom na funkcije koje mjere, pa tako razlikujemo instrumente za mjerenje kognitivne funkcije, neuropsihijatrijskih značajki, aktivnosti svakodnevnog života i globalne funkcije.

Od alata za procjenu kognitivne funkcije najčešće se koristi ADAS-cog (engl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale) koji je vrlo osjetljiva skala za mjerenje različitih kognitivnih domena. Za razliku od većine drugih testova, ADAS-Cog mjeri broj grešaka, a ne broj točnih odgovora, zbog čega viši rezultat označava lošiju kognitivnu funkciju. Rezultati se izražavaju u rasponu od 0 (nema oštećenja) do 70 (teško oštećenje). Neliječeni pacijenti s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolesti tipično progrediraju za 3-4 boda kroz 6 mjeseci, dok oni s umjerenom do teškom bolesti pokazuju porast od 4 do 6 bodova kroz 6 mjeseci. U uznapredovalijim stadijima demencije koristi se SIB (engl. Severe Impairment Battery), test koji procjenjuje sposobnost izvedbe osnovnih kognitivnih zadataka i kojim se kognitivna funkcija izražava rezultatom od 0 do 100. MMSE (Mini-Mental State Examination) se također koristi u definiranju stupnja bolesti te za praćenje promjena. Rezultat manji od 10/30 označava tešku demenciju, 10-18 umjerenu demenciju, 19-23 blagu demenciju, dok je 24 i više bodova označava odsutstvo demencije. Kako bi se uspostavile jasne i precizne smjernice za bodovanje i poboljšala pouzdanost instrumenta razvijen je sMMSE (Standardized Mini-Mental State Examination) za hrvatsku populaciju.

Jedan od najpopularnijih alata za procjenu neuropsihijatrijskih značajki je NPI (engl. Neuropsychiatric Inventory) kojim se ocjenjuje 12 stavki koje se odnose na nekognitivne značajke (10 bihevioralnih i 2 neurovegetativne značajke). Procjenjuje se učestalost i težina

svake od tih značajki na osnovi intervjua s njegovateljem, a ukupni maksimalni rezultat iznosi 144.

Za procjenu aktivnosti svakodnevnog života (ADL), koja je jedna od najvažnijih značajki Alzheimerove bolesti i čije poboljšanje ima značajan pozitivan učinak na kvalitetu života bolesnika i njegovatelja, razvijeno je nekoliko skala kao što su PDS (engl. Progressive Deterioration Scale), IDDD (engl. Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia) i ADCS/ADL (engl. Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Scale).

Postoje dva tipa skala globalne funkcije: skale prvog tipa, koje procjenjuju težinu i stadij bolesti (tj. blaga, umjereni i teška) i skale drugog tipa koje procjenjuju promjene u tijeku bolesti. Tako npr. CDR (engl. Clinical Dementia Rating) ocjenjuje 5 kategorija i time određuje stadij demencije (nepostojanje demencije, MCI stadij, te blaga, umjereni i teška demencija). GDS (engl. Global Deterioration Scale) daje sličnu procjenu težine, ali s naglaskom na teže oblike bolesti. GBS (engl. Gottfries-Brane-Steen scale) procjenjuje bolesnikove funkcije u 4 područja koristeći polustrukturirani intervju bolesnika i njegovatelja kojeg vodi kliničar i mjeri promjene u simptomima demencije kroz određeno vrijeme. Koncept procjene globalnih promjena razvijen je da bi se u kliničkim istraživanjima, osim mjerenja samo kognitivnih funkcija, obuhvatile i promjene koje su zapravo najznačajnije za bolesnike i njihove obitelji. U tu svrhu koriste se skale od 7 stavki od kojih srednja stavka označava kako nema promjena, tri stavke označavaju poboljšanje, a tri pogoršanje. Primjer je CGIC upitnik (engl. Clinical Global Impression of Change). Uvedena je standardizacija koja je poboljšala pouzdanost mjerenja – CIBIC (engl. Clinicians' Interview-based Impression of Change), a razvijen je i alat koji procjenjuje bolesnikovo funkcioniranje kroz subjektivno ispitivanje bolesnika i intervju s njegovateljem – CIBIC-Plus. BGP (engl. Behavioral Rating scale for Geriatric Patients) je skala kojom promatrač procjenjuje funkcionalne i bihevioralne poremećaje u gerijatrijskih pacijenata. (Burns 2003.)

## Liječenje Alzheimerove bolesti

Napredak u razumijevanju patofiziologije Alzheimerove bolesti promijenio je razmišljanje u pristupu liječenju ovih bolesnika s prvenstveno konzervativnog, simptomatskog liječenja prema otkrivanju novih lijekova koji djelujući na poznati patofiziološki proces mogu modificirati tijek bolesti. Trenutno je međutim glavni pristup farmakološkom liječenju simptomatski, korištenjem prvenstveno tzv. antidementiva (inhibitori kolinesteraze te antagonisti NMDA receptora), ali i liječenje bihevioralno-psihijatrijskih simptoma demencije. U budućnosti se nadamo otkrivanju lijekova koji će djelovati na specifični mehanizam bolesti čime bi mogli modificirati tijek bolesti. Takvo liječenje bi bilo idealno započeti u najranijim fazama bolesti, idealno već u presimptomatskoj fazi.

### 4. Antidementivi

#### Inhibitori kolinesteraze

Brojni dokazi ukazuju na to da tijekom Alzheimerove bolesti dolazi do oštećenja kolinergičkog sustava koji sudjeluje u obradi informacija u hipokampusu i neokorteksu i značajnog deficita acetilkolina, a takva opažanja govore u prilog tome da su neke od kliničkih manifestacija bolesti posljedica gubitka kolinergičke inervacije moždane kore. Inhibitori kolinesteraze sprečavaju razgradnju acetilkolina blokirajući acetilkolinesterazu, enzim koji djeluje unutar sinapse hidrolizirajući neurotransmiter acetilkolin. Trenutni konsenzus i kliničke smjernice preporučuju korištenje inhibitora kolinesteraze kao standardne terapije za liječenje blage do umjerene Alzheimerove bolesti temeljem rezultata randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih studija. FDA (engl. Food and Drug Administration) agencija je odobrila tri lijeka iz te skupine za liječenje Alzheimerove bolesti u SAD-u: donepezil, rivastigmin i galantamin. U Hrvatskoj su registrirana dva od navedena tri lijeka: donepezil i rivastigmin.

Kliničke studije su pokazale umjereno povoljni učinak na kognitivne funkcije i aktivnosti svakodnevnog života za svaki od tih lijekova. Mjere primarnog ishoda koje su se najčešće koristile u tim studijama su rezultati na ADAS-cog i CIBIC-Plus. Najznačajnije kliničke studije, koje su trajale 12-24 tjedana, pokazale su poboljšanje u ispitanika i to za 2.5-3.5 boda na ADAS-cog i 0.3-0.5 na CIBIC-Plus u usporedbi s ispitanicima koji su dobivali placebo, što je dokazalo da inhibitori kolinesteraze usporavaju opadanje kognitivnih i

funkcionalnih sposobnosti. Inhibitori kolinesteraze su također pokazali djelovanje i na nekognitivne simptome bolesti kao što su agitacija, lutanje i socijalno neprihvatljivo ponašanje. Unatoč tomu, inhibitori kolinesteraze ne utječu na sam uzrok degeneracije kolinergičkih neurona koja se nastavlja tijekom bolesti. Iako su inhibitori acetilkolinesteraze primarno registrirani za liječenje blage do umjerene faze Alzheimerove bolesti, moguće ih je koristiti i u uznapredovaloj (teškoj) fazi bolesti u kombinaciji s antagonistom NMDA receptora (memantinom). Usprkos nekim razlikama u mehanizmima djelovanja između pojedinih inhibitora acetilkolinesteraze, sva tri lijeka imaju sličan stupanj učinkovitosti pa se izbor pojedinog lijeka zasniva na cijeni lijeka, preferenciji liječnika koji propisuje lijek te individualnom podnošenju lijeka.

Optimalna duljina trajanja liječenja nije utvrđena. Studije koje su uspoređivale bolesnike na inhibitorima acetilkolinesteraze i one na placebo su pokazale umjerenu korist od liječenja u trajanju i do 4 godine, stoga je nastavak liječenja razuman dok god pacijent dobro podnosi lijek i obitelj podupire liječenje.

Podnošljivost inhibitora kolinesteraze uglavnom je dobra, profil nuspojava je sličan, a najčešće su mučnina, povraćanje, proljev, gubitak apetita, gubitak težine, mišićni grčevi, vrtoglavica i nesanica s učestalošću od 5 do 15%. Nuspojave su obično povezane s dozom i mogu se ublažiti sporom titracijom do odgovarajuće doze održavanja. Preporučeno je uzimanje lijeka uz obrok, a osim toga, gastrointestinalne nuspojave se mogu smanjiti korištenjem transdermalnih naljepaka umjesto oralne primjene. Ostale nuspojave su bradikardija i sinkopa zbog koje postoji opasnost od ozljeda povezanih s padovima (npr. prijelom kuka) stoga je potrebno prije početka terapije provjeriti kardijalni status bolesnika. Nadalje, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova s antikolinergičkim učinkom (npr. difenhidramin, triciklički antidepresivi...) jer mogu uzrokovati kognitivnu disfunkciju. Kao skupina, inhibitori kolinesteraze kontraindicirani su u slučajevima poremećaja provodnog sustava srca (npr. blok lijeve grane i sindrom bolesnog sinusa), kao i u peptičkog ulkusa u kojem se javilo krvarenje. Uspoređujući tri odobrena inhibitora acetilkolinesteraze, pokazalo se da je rivastigmin povezan s najvećim rizikom gastrointestinalnih nuspojava, nakon njega galantamin i zatim donepezil. Donepezil je češće povezan s grčevima u mišićima i poremećajima spavanja u usporedbi s ostala dva lijeka te skupine. 2-4 tjedna nakon početka liječenja inhibitorima acetilkolinesteraze trebalo bi provjeriti jesu li se pojavile kakve nuspojave, a nakon 3-6 mjeseci bi se trebao provjeriti učinak na kognitivnu i druge funkcije. Redoviti kontrolni pregledi su nužni za procjenu napredovanja bolesti i učinka lijeka. U slučaju razvoja značajnih, trajnih nuspojava, ako nema terapijskog odgovora (tj. kognitivno

pogoršanje je kontinuirano i iste brzine kao i prije početka liječenja) ili ako se želja bolesnika, odnosno, njegovatelja promijeni, potrebno je zamijeniti lijek nekim drugim iz iste skupine. Inhibitori acetilkolinesteraze su dostupni za simptomatsko liječenje Alzheimerove bolesti od 1990-ih. Prvi registrirani lijek iz ove skupine je bio takrin, i predstavljao je zlatni standard s kojim su se uspoređivali novi lijekovi. Obzirom na izrazitu hepatotoksičnost, ubrzo je uklonjen s tržišta.

### Donepezil

Donepezil je selektivni, brzo reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, čija se kemijska građa temelji na piperidinu (nema jetrenih nuspojava). Indiciran je za liječenje blage do umjerene faze Alzheimerove bolesti. Početna doza lijeka je 5 mg s preporučenim povišenjem na 10 mg (što predstavlja i dozu održavanja) nakon 4-6 tjedana. Donepezil ima najdulji poluživot u plazmi od svih kolinesteraznih inhibitora (oko 70 h) što mu daje i prednost u doziranju pred ostalim lijekovima iz skupine s obzirom na to da se može davati jedanput dnevno.

Učinkovitost donepezila u dozi od 5 do 10 mg na dan je pokazana u nekoliko dvostruko slijepih randomiziranih studija u trajanju od 12 do 24 tjedna pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika na ADAS-cog i CIBIC-plus skali. Za vrijeme jednostruko slijepog „placebo washout“ perioda, ADAS-cog i CIBIC-Plus u bolesnika liječenih donepezilom se vratila na razine slične onima u placebo grupi što ukazuje na to da liječenje donepezilom 6 mjeseci ima simptomatski učinak, ali nema utjecaja na modifikaciju bolesti. Donepezil se podnosi dobro, a učestalost nuspojava je znatno manja kod povišenja doze nakon 4 tjedna (umjesto 1 tjedna). Istovremena uporaba aspirina ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova ne povećava rizik gastrointestinalnih nuspojava, kao što ni istovremena uporaba digoksina, blokatora kalcijevih kanala ili beta blokatora ne povisuje rizik bradikardije.

### Rivastigmin

Rivastigmin je potentan selektivan inhibitor moždane acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze, čija se kemijska struktura temelji na karbonatima, te uglavnom nema interakcija s drugim lijekovima. Poluživot u plazmi mu iznosi 1.5 h, što ima praktičnu vrijednost jer se brzo izlučuje iz tijela pa je oporavak od nuspojava nakon prekida terapije mnogo brži nego kod duže djelujućih tvari. Indiciran je za liječenje blage do umjerene demencije Alzheimerovog tipa. Preporučena početna doza je 1.5 mg peroralno dva puta dnevno, no preporučuje se podizanje doze lijeka preko 3 mg dva puta dnevno, 4.5 mg dva

puta dnevno do maksimalne doze 6 mg dva puta dnevno. Povišenje doze se preporuča u intervalima od 1 do 4 tjedna, a manje nuspojava se javlja kada su intervali dulji. Osim peroralnih pripravaka u vidu tableta i otopina, postoji i transdermalni naljepak kojem je isto potrebno postepeno podizati dozu. Terapija se započinje s 4.6 mg/24 h pa postupno (kroz minimalno 4 tjedna) povišava na dozu od 9.5 mg/24 h i zatim na 13.3 mg/24h. Kontinuirana doza od 4.6 mg/24 h može se razmotriti u bolesnika koji teže manje od 50 kg ili u blagom do umjerenom jetrenom oštećenju. Transdermalna primjena može biti vezana s reakcijama na mjestu aplikacije koje se mogu izbjeći promjenama mjesta aplikacije, apliciranjem naljepaka samo na čistu, suhu kožu bez dlaka na kojoj nema crvenila, iritacije, opekлина ili porezotina, osiguranjem da na koži nema krema, losiona ili pudera. Bolesnici na dnevnoj dozi 6 ili 12 mg rivastigmina nakon 26 tjedana pokazuju značajne razlike u ADAS-cog i CIBIC-Plus rezultatu, a korist od terapije se može vidjeti i nakon godinu dana. Poželjno je terapiju započeti što ranije u tijeku bolesti jer je tako sama korist za pacijenta najveća. Rivastigmin je pokazao i učinkovitost kod teškog kognitivnog oštećenja (MMSE 10-12), kod poremećaja ponašanja, a ima i pozitivan utjecaj na ADL. Također je učinkovit u liječenju demencije u Parkinsonovoj bolesti i difuznoj demenciji s Lewijevim tjelešcima.

### Galantamin

Galantamin je alkaloid indiciran za liječenje blage do umjerene demencije Alzheimerova tipa. Galantamin inhibira acetilkolinesterazu, butirilkolinesterazu i alosterički modulira nikotinske acetilkolininske receptore u mozgu djelujući potencijacijski. Poluzivot u plazmi mu je 6 h. Preporučena doza za formulacije s brzim otpuštanjem je 4 mg dva puta dnevno kroz jedan mjesec. Doza se povisuje na 8 mg dva puta dnevno do maksimalne doze od 12 mg dva puta dnevno. Za preparate sa sporim otpuštanjem doza je 8 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca, a nakon titracije doza održavanja je 16 ili 24 mg dnevno. Duži intervali između povišenja doza su povezani s manjom incidencijom gastrointestinalnih nuspojava. Nekoliko 5-6 mjesečnih kliničkih studija su pokazale povoljne učinke terapije galantaminom u usporedbi s placebom izražene na ADAS-cog i CIBIC-Plus ljestvici. Postoje i neki dokazi dugotrajnijeg povoljnog učinka terapije galantaminom, te utjecaj na odgađanje pojave bihevioralnih problema i psihijatrijskih simptoma. (Shah i Reichman 2006.)

## Antagonisti NMDA receptora

Glutamat je ekscitacijski neurotransmiter koji se veže na različite tipove receptora, a za Alzheimerovu bolest je od posebne važnosti NMDA (N-metil-D-aspartat) receptor. Izgleda da taj tip receptora ima specifičnu ulogu u plastičnosti neurona i stoga je važan za pamćenje i učenje. U suvišku glutamat pokazuje ekscitotoksičan učinak na neurone. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja antagonista NMDA receptora je smanjenje intracelularnog nakupljanja kalcija blokiranjem pretjerane ekscitacijske glutamatergičke neurotransmisije. Na taj način se smanjuje neurotoksični učinak i sprečava daljnje oštećenje živčanih stanica. Fiziološka aktivnost NMDA receptora je nužna za normalnu neuronsku funkciju, što bi značilo da bi lijekovi koji blokiraju cjelokupnu aktivnost tog receptora mogli imati neprihvatljive nuspojave, zbog čega su se brojni antagonisti u kliničkim studijama pokazali neuspješnima. Memantin, kao nekompetitivni blokator otvorenog kanala s niskim afinitetom, blokira pretjeranu aktivnost NMDA receptora bez remećenja njegove normalne aktivnosti. Njegov mehanizam djelovanja se temelji na ulasku u ionski kanal povezan s receptorom kada je kanal prekomjerno aktivan (otvoren), a ne nakuplja se toliko značajno u kanalu da bi interferirao s normalnom sinaptičkom aktivnošću, i zbog toga se dobro tolerira. Druga generacija derivata memantina je u razvoju, a mogli bi pokazati još jača neuroprotektivna svojstva vezanjem na druga modulatorska mjesta NMDA receptora. NMDA receptori imaju ulogu i u sinaptičkim učincima  $\beta$ -amiloida. Postoji nekoliko potencijalnih uloga NMDA receptora u mehanizmima povezanim s  $A\beta$ : NMDA receptor bi mogao biti receptor za  $A\beta$ , a mogli bi se vezati i indirektno preko molekula koje vežu  $A\beta$ ; mogao bi također biti važna nizvodna meta  $A\beta$  (koji bi pojačavao ili smanjivao funkciju receptora), kao i kontrolirati stvaranje  $A\beta$ . Osim toga, NMDA receptor bi mogao biti važan (kao medijator ili djelujući permisivno) u djelovanju  $A\beta$  na sinaptički prijenos i plastičnost.  $A\beta$ , kada je prekomjerno izražen u CA1 području hipokampusa, ima snažan depresivni učinak na glutamatergičku sinaptičku transmisiju, a učinak se vidi elektrofiziološki (smanjenje AMPA-R i NMDA-R posredovane transmisije u CA1) i strukturno (smanjenje gustoće dendritičkih spina). Smanjenje broja površinskih glutamatnih receptora i drugih sinaptičkih komponenti uzrokovan djelovanjem  $A\beta$  se može vidjeti i u disociranim kulturama hipokampalnih neurona. Učinci  $A\beta$  na sinapse su slični onima za vrijeme LTD (engl. long-term depression): gubitak glutamatnih receptora i dendritičkih spina, a čini se da koriste i iste signalne puteve (npr. kalcineurin i kaspaza-3 su potrebni i za LTD i za  $A\beta$  induciranu sinaptičku depresiju). LTD može biti olakšana djelovanjem  $A\beta$  što bi značilo da u prisutstvu  $A\beta$  normalna sinaptička aktivnost u mozgu

može prijeći u slabljenje nalik LTD. NMDA-R su predloženi i kao posrednici učinka tau proteina koji je također važan u nastanku Alzheimerove bolesti i smatra se da je nizvodni izvršitelj povišenog A $\beta$ . NMDA-R antagonist D-APV je prvi pokazao blokadu A $\beta$ -inducirane depresije glutamatergičke transmisije. FDA je 2003. odobrila memantin, koji je i dalje jedini odobreni NMDA-R antagonist za liječenje Alzheimerove bolesti.

### Memantin

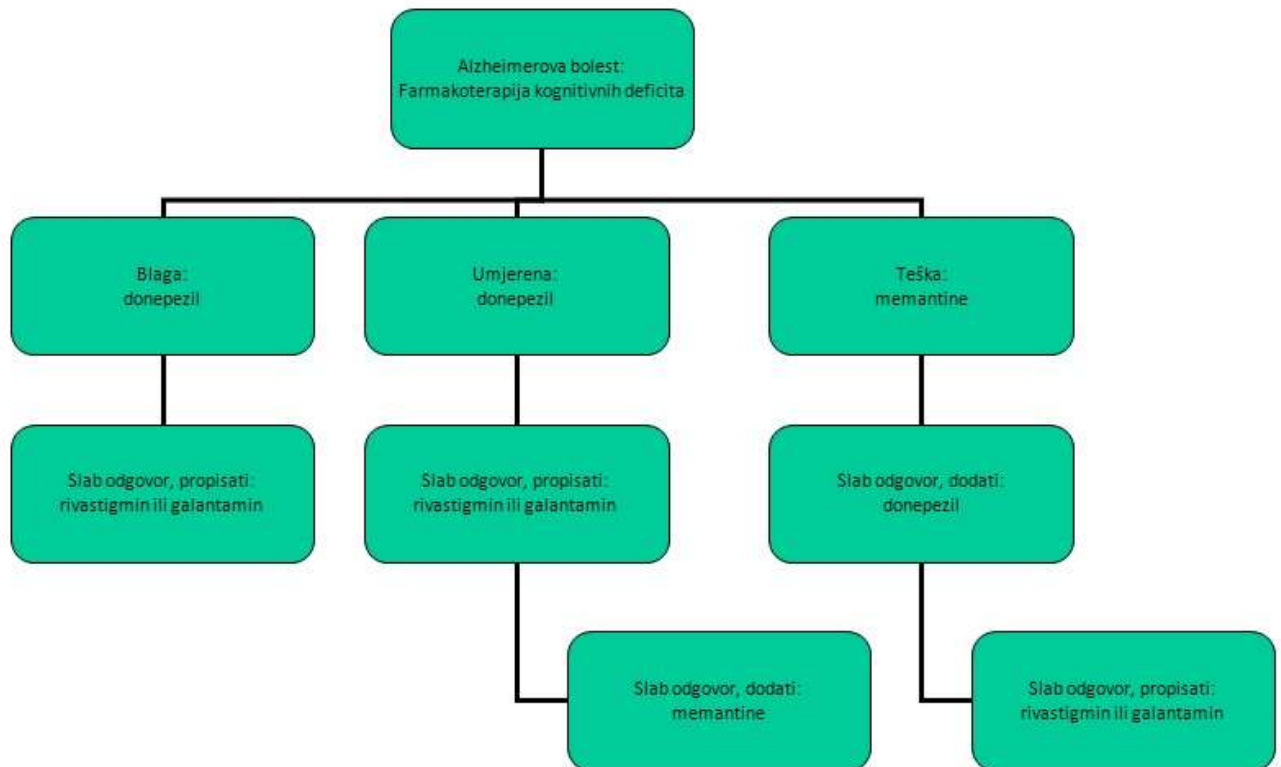
Memantin je parcijalni nekompetitivni antagonist NMDA receptora i koristi se za liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti, a postoje i dokazi da je u nekim aspektima učinkovit i u blagoj do umjerenoj bolesti. Početna doza lijeka s trenutnim otpuštanjem je 5 mg jednom dnevno i može se titrirati povišenjem doze za 5 mg tjedno do maksimalne doze od 10 mg dva puta dnevno. Početna doza za preparate s produljenim otpuštanjem kojih nema na našem tržištu je 7 mg jednom dnevno do maksimalne doze od 28 mg/dan. Memantin pokazuje povoljan učinak na kognitivne funkcije, globalnu ocjenu demencije i ADL, a preliminarni dokazi upućuju na to da bi mogao biti koristan u prevenciji i liječenju agitacije i agresije. Do poboljšanja može doći i kada postoji odgoda u početku liječenja u odnosu na početak bolesti. Nuspojave nisu česte, a uključuju vrtoglavicu, glavobolju, sedaciju, umor, konstipaciju, konfuziju, iritabilnost i agitaciju. Memantin se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s inhibitorima kolinesteraze pri čemu je pokazan aditivni povoljni učinak.

### Kombinacija memantina i inhibitora kolinesteraze

Nekoliko studija je pokazalo kako se memantin može sigurno koristiti s inhibitorima acetilkolinesteraze, a njihova kombinacija je pokazala značajnu odgodu institucionalizacije pacijenata. Istovremena upotreba memantina i donepezila je dobro utvrđena terapijska opcija za pacijente s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću, a studije su pokazale da kombinirana terapija ima povoljan učinak na kogniciju, ADL i ponašanje bolesnika. Kombinacijom lijekova olakšava se primjena lijeka i poboljšava suradljivost pacijenata.



Slika1. Hrvatske smjernice za liječenje Alzheimerove bolesti (izvor: Mimica N, Presečki P. *Psychiatr Danub* 2010;22:363-6).



## 5. Terapija sekundarnih simptoma

Studije pokazuju da više od 90% bolesnika s Alzheimerovom bolesti imaju bihevioralne ili neuropsihijatrijske simptome (BPS, bihevioralno-psihijatrijski simptomi) uključujući depresiju, agitaciju, anksioznost, psihozu, halucinacije, apatiju, poremećaje prehrane, disinhibiciju i poremećaje spavanja. Ti sekundarni simptomi mogu biti problematični jer pogoršavaju kognitivno i funkcionalno oštećenje bolesnika. Prvi korak u liječenju takvih poremećaja je isključenje drugih mogućih uzroka tih tegoba, a zatim je potrebno preporučiti nefarmakološke intervencije. Ako bolesnik postane opasan za sebe ili okolinu, kratkotrajna hospitalizacija može biti indicirana kako bi se isključili infektivni ili metabolički uzroci poremećaja, te prilagodili psihoaktivni lijekovi. Učinkovitost različitih bihevioralnih i farmakoloških intervencija koje mogu ublažiti neuropsihijatrijske manifestacije Alzheimerove bolesti varira. Većina studija za Alzheimerovu bolest je pokazala slabu ili nikakvu učinkovitost antidementiva u liječenju BPS-a. FDA nije odobrila niti jedan

antidementiv za liječenje ovih simptoma. Acetilokolinesterazni inhibitori ili memantin mogu odgoditi ili olakšati simptome, ali većina bolesnika zahtijeva ciljanu farmakoterapiju lijekovima kao što su antipsihotici ili antidepresivi. Bihevioralne intervencije uključuju pristupe orijentirane prema bolesniku i obrazovanje njegovatelja kako bi se ublažilo kognitivne i bihevioralne manifestacije bolesti. Često se kombiniraju sa šire korištenim farmakološkim intervencijama kao što su anksiolitici za anksioznost i agitaciju, antipsihotici za deluzije i halucinacije, te antidepresivi ili stabilizatori raspoloženja za poremećaje raspoloženja i specifične manifestacije (npr. epizode ljutnje ili bijesa). Atipični antipsihotici su prva linija lijekova za teške bihevioralne simptome s psihozom. Kombinirana terapija je indicirana samo ako su dva različita pokušaja s dvije različite skupine lijekova bila neuspješna. Snižavanje doze i prekid terapije se treba pokušati šest mjeseci nakon odgovora na terapiju, i svakih šest mjeseci poslije toga.

#### Antipsihotici

Antipsihotici se koriste za ublažavanje agitacije, agresije i psihoze u pacijenata s Alzheimerovom bolesti, no učinci su umjereni, a uz to se javljaju ozbiljne nuspojave kao što su sedacija i parkinsonizam. I klasični i atipični antipsihotici su povezani s povećanim mortalitetom, a neki od njih povećavaju i rizik za cerebrovaskularne incidente kod starijih pacijenata s Alzheimerovom bolesti. Uz to se javljaju i metaboličke nuspojave kao što je dobivanje na težini, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija i dijabetes. Rizik smrti je povećan s ~2.6% na ~4.5% kroz 10 tjedana terapije, a u dugotrajnoj terapiji rizik je kontinuirano povišen. U travnju 2005. godine FDA je izdala upozorenje o korištenju atipičnih antipsihotika (olanzapina, aripiprazola, risperidona i kvetiapina) za liječenje sekundarnih simptoma bolesti kao što je agitacija. Od svih proizvođača je zatraženo da se u upute o lijeku doda upozorenje o korištenju lijeka u starijih pacijenata s psihozom povezanom s demencijom. 2008. godine upozorenje je izdano i za haloperidol, proklorperazin, tioridazin i klorpromazin. Studije su pokazale da je u pacijenata s psihozom ili agitacijom koji odgovaraju na liječenje haloperidolom prekidanje te terapije povezano s povećanim rizikom relapsa. Nekoliko 1-12 tjedana dugih kliničkih studija su pokazale da su risperidon i drugi atipični antipsihotici u niskim dozama učinkoviti u ublažavanju psihoze i agitacije u pacijenata u domovima. Korištenje antipsihotika u pacijenata s kardiovaskularnom ili pulmonalnom bolešću (koji predstavljaju dva najčešća uzroka smrti u studijama mortaliteta) treba izbjegavati. Terapija se može pokušati u pacijenata u kojih nefarmakološki pristupi nisu uspjeli i koji pokazuju ekstremne oblike poremećaja ponašanja (npr. opasnost za sebe i druge, neprekidna patnja

pacijenta, odupiranje njezi), ali samo u određenom razdoblju u kojem je to potrebno, s time da se s terapijom prekine čim prije moguće, a obvezno je i informiranje pacijenata i njegovatelja o rizicima.

#### Ostali psihoaktivni lijekovi

Osim antipsihotika, u liječenju BPS-a Alzheimerove bolesti koriste se i drugi psihoaktivni lijekovi kao što su antidepresivi, anksiolitici i antiepileptici.

#### Antidepresivi i stabilizatori raspoloženja

Antidepresivi imaju važnu ulogu u liječenju poremećaja raspoloženja u bolesnika s AD. Smatra se da oko 30% bolesnika s Alzheimerovom bolesti pate od depresivne simptomatologije koja je često prisutna i prije klinički postavljene dijagnoze bolesti. Liječenje ovog simptoma bolesti može značajno popraviti kognitivne i nekognitivne funkcije bolesnika. Citalopram se pokazao učinkovit u liječenju poremećaja raspoloženja. Obzirom da navedeni lijek može dovesti do produljenja QT intervala i ta je nuspojava jako vezana uz povišenje doze lijeka, potrebno je kod stariji osoba doze prilagoditi pa se najčešće daje u dozi od 10 mg/dan uz maksimalne vrijednosti od 20 mg/dan. Dobar učinak u studijama su pokazali i sertralin i fluoksetin.

#### Antiepileptici

Pacijenti s agitacijom i drugim neuropsihijatrijskim simptomima često dobivaju antikonvulzive kao drugu liniju terapije, iako nisu odobreni za tu indikaciju, jer postoje preliminarni dokazi iz malih randomiziranih studija da mogu biti učinkoviti u liječenju agitacije ili agresije i drugih BPS-a u Alzheimerovoj bolesti. Valproat nije pokazao bolji efekt od placeba u liječenju agitacije i povezan je sa značajnom toksičnošću (potencijalne nuspojave uključuju gastrointestinalne smetnje, tremor i ataksiju, a rijetke, ali važne komplikacije su hepatotoksičnost i pankreatitis), ali neka istraživanja su ukazala na korist karbamazepina (od nuspojave je značajno spomenuti aplastičnu anemiju i agranulocitozu, a moguće su i interakcije s drugim lijekovima). Gabapentin, lamotrigin i topirammat su noviji antikonvulzivi čija se učinkovitost i tolerancija trebaju još detaljno ocijeniti.

#### Anksiolitici i hipnotici

Anksiolitici i hipnotici bi se trebali izbjegavati u Alzheimerovoj bolesti jer mogu pogoršati konfuziju u pacijenata, ali kratkotrajno korištenje benzodiazepina kao što su

lorazepam ili klonazepam može biti korisno u epizodama agitacije, iako njihova učinkovitost nije detaljno proučena. Ovi lijekovi su uglavnom sigurni, no s povišenjem doze javljaju se nuspojave kao što su prekomjerna sedacija, ataksija, konfuzija, paradoksalna agitacija, a sa dugotrajnom upotrebom mogu se javiti tolerancija i ovisnost.

### Eksperimentalne terapije

U liječenju Alzheimerove bolesti razmatraju se različite eksperimentalne terapije, uključujući antiamiloidnu terapiju, terapiju usmjerenu na tau protein, estrogensku terapiju, terapiju vitaminom E, terapiju usmjerenu na hvatanje slobodnih radikala itd., no dosadašnje studije su uglavnom pokazale razočaravajuće rezultate. Trenutno se fokus u razvoju lijekova pomiče s liječenja na prevenciju. Nove strategije proučavaju potencijalnu neuroprotektivnu aktivnost lijekova koji modificiraju bolest u presimptomatskim fazama Alzheimerove bolesti. Lijekovi koji modificiraju bolest su spojevi koji ograničavaju progresiju strukturalnih oštećenja, a taj učinak je trajan i može biti opažen i nakon zaustavljanja liječenja jer su kumulativne patološke promjene manje izražene u liječenoj grupi u usporedbi s kontrolnom (placebo) grupom. Nasuprot tomu, trenutni (simptomatski) lijekovi (antidementivi) su spojevi koji nemaju utjecaj na napredovanje bolesti, nego samo ublažavaju težinu simptoma. Simptomatski učinak je obično reverzibilan, tako da kada je liječenje prekinuto, liječena se grupa ne razlikuje od kontrolne. Lijekovi koji modificiraju bolest koji su do sada razvijani uključuju lijekove koji smanjuju stvaranje A $\beta$ , lijekove koji sprečavaju nakupljanje A $\beta$ , lijekove koji potiču razgradnju A $\beta$ , lijekove koji smanjuju nakupljanje i fosforilaciju tau proteina. Nijedan od ovih lijekova nije pokazao učinkovitost u fazi III kliničkih studija.

U kroničnim, sporo progresivnim bolestima kao što je Alzheimerova bolest rani početak liječenja terapijom koja modificira bolest doveo bi do veće šanse za uspješnim ishodom liječenja, zbog čega je bitna rana dijagnoza bolesti, i stoga je ključno utvrditi biomarkere za rano otkrivanje u presimptomatskoj fazi. Definiranje i validacija prikladnih biomarkera i skala kliničkog ishoda od velike su važnosti za procjenu učinkovitosti tih lijekova. Neuropsihološki i neurobihevioralni alati za otkrivanje najranijih simptoma bolesti bi mogli biti posebno korisni u praćenju odgovora na terapiju koja modificira bolest u osoba s amnestičkim oblikom MCI koji imaju izraženo oštećenje u epizodičnom pamćenju i pozitivne biomarkere. Lijekovi koji djeluju na podležće patofiziološke mehanizme trebali bi imati veći učinak na razine biomarkera i progresiju bolesti ako se primjene prije nego što se dogodi značajniji ireverzibilni funkcionalni gubitak. Budući da je Alzheimerova bolest sporo

progresivna, za dokaz učinkovitosti ovog tipa terapije trebale bi proći godine. Većina kliničkih studija proučava učinak lijeka nakon 18-24 mjeseci aktivnog liječenja u usporedbi s placebo, ali bi trebale pružati podatke za mnogo dulji period, s obzirom na to da pacijenti u kliničkoj praksi uzimaju terapiju godinama.

Neuspjeh kliničkih istraživanja ove skupine lijekova bi mogao biti uzrokovan različitim čimbenicima, od pogrešaka u metodologiji do nedostatnog razumijevanja patofiziologije Alzheimerove bolesti. Problem bi mogao biti u npr. biomarkerima i kliničkim ishodima koji se mjere u animalnim modelima koji se značajno razlikuju od ljudskih studija, početku liječenja u odnosu na razvoj bolesti (kliničke studije uključuju simptomatske pacijente gdje već postoji određeni stupanj neurodegeneracije), neadekvatnom dizajnu studije (manjak ili neadekvatni biomarkeri i mjere ishoda) i dr.

## 6. Antiamiloidna terapija

Zadnjih godina provedene su brojne studije antiamiloidne terapije čiji je cilj smanjiti razinu toksičnih amiloidnih fragmenata u mozgu. Te studije uključuju cijepjenje, primjenu monoklonskih antiamiloidnih antitijela ili intravenskog imunoglobulina koji sadrži antitijela koja vežu amiloid, spojeve za smanjenje razine amiloida, kelirajuće tvari za prevenciju polimerizacije amiloida, shuntove u mozgu za poboljšanje odstranjenja amiloida, inhibitore  $\beta$ -sekretaze koji sprečavaju stvaranje  $A\beta$  fragmenta i dr.

### Lijekovi koji smanjuju proizvodnju $A\beta$

$A\beta$  je rezultat dva sekvencijska odsijecanja amiloidnog prekursorskog proteina (APP). Prvo, ekstracelularno odsijecanje obavlja  $\beta$ -sekretaza 1 (BACE1) koji stvara topljivi ekstracelularni fragment i fragment vezan za staničnu membranu koji podliježe daljnjem presijecanju putem  $\gamma$ -sekretaze čime nastaje  $A\beta$ . Za razliku od toga, ako APP protein početno presiječe  $\alpha$ -sekretaza, ne dolazi do stvaranja  $A\beta$ . Postoje terapijski pokušaji inhibiranja  $\beta$ -sekretaze i  $\gamma$ -sekretaze. BACE1 je aspartil proteaza čije su povišene razine nađene u nekim sporadičnim slučajevima Alzheimerove bolesti. S obzirom na to da ima i druge supstrate osim  $A\beta$ , inhibitori bi mogli izazvati toksičnost vezanu za nespecifične učinke. Inhibitori su pokazali smanjenje moždanog  $A\beta$  i povoljan učinak na kognitivno propadanje u miševa, ali podaci iz faze III još nisu poznati. Specifični problemi u razvoju sigurnih, netoksičnih inhibitora su vezani uz prolazak kroz krvno-moždanu barijeru i selektivnost. Neke mutacije  $\gamma$ -sekretaze (enzimski kompleks u čijem sastavu je i presenilin čije mutacije predstavljaju

značajan rizični faktor za razvoj Alzheimerove bolesti) mogu pojačati stvaranje  $A\beta$ , a taj učinak mogu oponašati i  $\gamma$ -sekretaza inhibitori, što teoretski može proizvesti paradoksalne ishode studija Alzheimerove bolesti (povišeno odlaganje  $A\beta$  i kognitivno pogoršanje), a drugi problem su potencijalni nespecifični učinci zbog djelovanja na druge supstrate (npr. Notch receptor). Prvi inhibitor koji je prošao ekstenzivno kliničko testiranje je semagacestat, a pokazao je smanjenje koncentracije  $A\beta$  u plazmi i stvaranja  $A\beta$  u središnjem živčanom sustavu. Dvije velike studije u fazi III su prijevremeno zaustavljene zbog ozbiljnih nuspojava (hematoloških, gastrointestinalnih i kožnih), a povrh toga nije primijećeno poboljšanje, dok je u nekim slučajevima čak zamijećeno i pogoršanje kognitivnih funkcija. Druga generacija inhibitora (koji ne djeluju na Notch) i modulatori (koji preusmjeruju aktivnost  $\gamma$ -sekretaze s duljih na kraće vrste  $A\beta$ , bez utjecaja na Notch) su u razvoju. Neki nesteroidni antiinflamatorni lijekovi djeluju kao modulatori  $\gamma$ -sekretaze, no tarenflurbil nije usporio kognitivno propadanje, a javile su se nuspojave (vrtoglavica, anemija, infekcije). Neuspjeh bi mogao biti posljedica niske potencije i slabog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, dok inhibicija ciklooksigenaze u mikrogliji može inhibirati razgradnju  $A\beta$ . 1,4-dihidropiridini također utječu na produkciju  $A\beta$ . Epidemiološke studije pokazuju da neki blokatori kalcijevih kanala kojima se liječi hipertenzija (npr. nilvadipin) mogu smanjiti rizik za razvoj Alzheimerove bolesti, nevezano za smanjenje krvnog tlaka. U osoba s MCI i hipertenzijom nilvadipin je usporio kognitivno propadanje, a osim što stabilizira kogniciju, dobro se podnosi bez opasnih sniženja tlaka.

#### Lijekovi koji preveniraju agregaciju $A\beta$

Primarne neurotoksične tvari u Alzheimerovoj bolesti su oligomeri koji nastaju agregacijom monomera  $A\beta$ . Tramiprosat (3-amino-L-propansulfonska kiselina) je glikozaminoglikan koji veže  $A\beta$  monomere i sprečava stvaranje oligomera. U fazi II je pokazao blaže sniženje  $A\beta_{42}$  u likvoru, no u fazi III veće studije nije pokazao kliničko poboljšanje. Cink i bakar su katalizatori  $A\beta$  agregacije i stabilizacije amiloidnih plakova, stoga bi kelirajuće tvari mogle pokazati učinkovitost. PBT2 (8-hidroksikinolon) s dobrom prolaznošću kroz krvno-moždanu barijeru odstranjuje cink i bakar iz likvora, potiče razgradnju  $A\beta$  oligomera i obnavlja kogniciju u mišjim modelima Alzheimerove bolesti. U studiji faze II PBT2 je blaže smanjio  $A\beta_{42}$  u likvoru i popravio kogniciju, ali nije nađena korelacija između  $A\beta$  u likvoru i kognitivnih promjena. Iako je PBT2 pokazao djelomično pozitivan učinak u fazi II, nije jasno zašto još nije započela faza 3 istraživanja. Scilo-inozitol se može izravno vezati za  $A\beta$  oligomere potičući disocijaciju  $A\beta$  agregata. Studija u fazi II s

tri različite doze je pokazala da je samo najmanja doza od 250 mg bila dobro podnošljiva, a pokazalo se da utječe na smanjenje  $A\beta_{42}$  u likvoru. Potrebna su veća istraživanja u fazi III. Male, polifenolske molekule kao epigalokatehin-3-galat smanjuju  $A\beta$  agregaciju.

#### Lijekovi koji potiču razgradnju $A\beta$

Imunoterapija usmjerena na  $A\beta$  se smatra jednim od najviše obećavajućih pristupa razvoju lijekova koji modificiraju bolest jer potencijalno može utjecati na stvaranje, agregaciju i odlaganje  $A\beta$ . Aktivna imunizacija cijepljenjem potiče stvaranje protutijela na patološke oblike  $A\beta$  stimulirajući imunološki odgovor, a pasivna imunoterapija koristi antitijela iz vanjskih izvora. Predloženo je nekoliko mehanizama koji objašnjavaju djelovanje  $A\beta$  temeljene imunoterapije: opsonizacija i fagocitoza koja ovisi o dovoljnoj količini protutijela koja ulaze u mozak i vežu se na  $A\beta$  čime potiču fagocitozu rezidentnom mikroglijom ili infiltrirajućim monocitima/makrofagima; „periferni sink“ koji ne zahtijeva ulazak protutijela u središnji živčani sustav, nego prisustvo cirkulirajućih antitijela u krvi, mijenja ravnotežu preko krvno-moždane barijere za  $A\beta$  potičući istjecanje; katalitička modifikacija konformacije prema kojoj protutijela modificiraju sekundarnu strukturu  $A\beta$  monomera u konformaciju koja manje sudjeluje u stvaranju agregata.  $A\beta$  imunoterapija poboljšava kognitivne deficite i smanjuje opterećenje plakovima u modelima Alzheimerove bolesti u primata. No, klinička studija u fazi II u kojoj se koristio ljudski  $A\beta_{42}$  peptid pune duljine je prijevremeno zaustavljena jer je 6% pacijenata razvilo aseptički meningoencefalitis ( $A\beta$  pune duljine je vjerojatno potaknuo T stanični, autoimuni odgovor), no neki pacijenti su razvili titre  $A\beta$ -antitijela koji su korelirali s usporenim kognitivnim opadanjem, pa se nastavilo s razvojem različitih fragmenata antitijela i humaniziranih  $A\beta$ -specifičnih protutijela koja su trenutno u različitim stadijima kliničkih ispitivanja. No, u ispitanika koji su popraćeni nakon nekog vremena nisu pokazani nikakvi učinci razgradnje amiloida na kogniciju. Dakle, iako ta protutijela čiste amiloidne plakove u mozgu, ne zaustavljaju progresivnu neurodegeneraciju niti utječu na vaskularni amiloid i hiperfosforilirane tau naslage. Noviji pristupi se temelje na kraćim  $A\beta$  imunogenima koje T limfociti ne prepoznaju. Kao alternativna strategija (zbog slabog odgovora i nuspojava cjepiva) je isprobana pasivna imunoterapija, no i ona je pokazala nuspojave (npr. vazogeni edem i cerebralnu amiloidnu angiopatiju s mikrohemoragijama).

Najproučavanije antitijelo protiv  $A\beta$  je bapineuzumab. Učinkovitost i sigurnost bapineuzumaba je vezana za APOE status. U APOE  $\epsilon 4$  nositelja može izazvati vazogeni edem zbog čega je napuštena primjena najviše doze (2 mg/kg), dok se nešto više doze mogu

koristiti u osoba koje nisu nosioci tog alela. Još jedno protutijelo u naprednoj fazi razvoja je solanezumab.

Intravenski imunoglobulini (IVIg) sadrže prirodna autoantitijela koja specifično prepoznaju A $\beta$  i blokiraju njegov toksični učinak. Slobodni ljudski I $\gamma$  teški lanci posjeduju antiamiloidnu aktivnost i prolaze krvno-moždanu barijeru, te su manje skloni upalnim nuspojavama. Nove strategije u razvoju imunoterapije bi trebale biti usmjerene na A $\beta$  dimere i/li druge toksične oligomere, poštedejući A $\beta$  monomere koji možda imaju ulogu u učenju i neuronskom preživljenju. Nedavno su razvijena konformacijska specifična protutijela koja vežu toksične A $\beta$  oligomere, bez utjecaja na A $\beta$  monomere. (Salomone i sur. 2011.)

## 7. Terapija usmjerena na tau

Tau pripada porodici proteina povezanih s mikrotubulima (MAP, engl. Microtubule Associated Protein). Tau sadrži velik broj potencijalnih mjesta fosforilacije, u patološkim uvjetima na jedan mol tau dolazi 2-3 puta više mola fosfata nego u fiziološkim uvjetima, što nazivamo hiperfosforilacijom. Hiperfosforilacija potiče odvajanje tau od mikrotubula i preduvjet je agregacije. S porastom razine staničnog tau, dolazi i do interakcije s različitim staničnim proteinima čime se ometa njihova normalna funkcija. Neurofibrilarne petlje (NFT) su intracelularne nakupine čiji je glavni sastojak hiperfosforilirani oblik proteina tau. Istraživanja pokazuju da A $\beta$  i tau imaju značajne interakcije i da su promjene vezane s tau neophodne za patogenezu Alzheimerove bolesti. A $\beta$  akumulacija prethodi hiperfosforilaciji tau i potiče je aktivacijom različitih kinaza (npr. CDK5 i GSK3 $\beta$ ). Tau hiperfosforilacija vodi destabilizaciji neuronskih mikrotubula što dovodi do oštećenja sinaptičke funkcije. Uloga tau u posredovanju A $\beta$  induciranih oštećenja neurona je pokazana u in vitro i in vivo modelima. Tau hiperfosforilacija i posljedična akumulacija u dendritima povećava osjetljivost neurona na toksične učinke A $\beta$ . U razvoju su inhibitori tau-fosforilacije i tvari koje sprečavaju tau nakupljanje i/li potiču razdvajanje agregata.

### Inhibitori nakupljanja tau proteina

Otkriven je niz inhibitora nakupljanja tau oligomera i fibrila, kao što su antrakinsonski (npr. daunorubicin i adriamicin), N-fenilaminski i rodaninski inhibitori tau fibrilizacije. Iako se u početku mislilo da je blokiranje tau/tau agregacije s niskomolekularnim lijekovima teško zbog velike površine koja je uključena u takve interakcije, postoje dokazi da tau multimerizacija može biti prekinuta s niskomolekularnim molekulama kao što je metilensko



modrilo. Metilensko modrilo (MTC, metiltioninij klorid) ima antioksidativna svojstva, smanjuje A $\beta$  oligomerizaciju, te sprečava tau agregaciju. Studija u fazi II blagih do umjerenih bolesnika na monoterapiji pokazuje poboljšanje kognicije, ali čeka se potvrda u fazi III. U terapiji bi se preferirale molekule koje blokiraju početne stadije tau/tau interakcije tako da posljedično porastu tau monomeri, a da ne dolazi do akumulacije intermedijarnih multimernih struktura koje mogu imati štetne učinke. Problem predstavlja i činjenica da se u tijeku bolesti tau križno veže s reaktivnim karbonilnim spojevima dovodeći do stvaranja krajnjih produkata uznapredovale glikoksidacije (AGE), a taj tip modifikacije čini tau otpornim na proteolizu i tako pomaže u njegovoj agregaciji.

#### Inhibitori tau fosforilacije

Enzimi zaduženi za hiperfosforilaciju i defosforilaciju mogu biti meta terapijskih intervencija u Alzheimerovoj bolesti. Kinaza glikogen sintaze 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) je glavni enzim uključen u tau hiperfosforilaciju. Litij i valproat, koji se trenutno koriste kao stabilizatori raspoloženja, inhibiraju GSK3 $\beta$  i smanjuju tau fosforilaciju u životinjskim modelima. Litij pokazuje neuroprotektivna svojstva u animalnim modelima (smanjuje razine hiperfosforiliranog tau i poremećaje ponašanja, ali ne i broj NFT-a, što ukazuje na to da glavni citotoksični učinak nije posredovan NFT-om, već agregatima manje molekulske mase), a rizik razvoja Alzheimerove bolesti je smanjen u pacijenata na terapiji litijem za psihijatrijske poremećaje. Kliničke studije pokazuju miješane rezultate, a problem je i sigurnost pri liječenju starijih pacijenata litijem jer mogu dovesti do jakih toksičnih učinaka i težih neželjenih psihijatrijskih nuspojava. I drugi inhibitori GSK3 $\beta$  su pokazali neuroprotektivne učinke u pretkliničkim modelima (npr. nespecifični kinazni inhibitor K252a).

Natrij selenat potiče defosforilaciju tau proteina putem proteinskih fosfataza u transgeničnim mišjim modelima, uzrokujući smanjenje fosforilacije tau proteina, smanjenje oštećenja pamćenja i motornih funkcija, te preveniranje gubitka neurona.

#### Imunizacijski pristup (protutijela protiv tau)

Pretkliničke studije su pokazale da miševi imunizirani rekombinantnim ljudskim tau proteinom pune duljine u čijim serumima su nađena anti-tau protutijela razvijaju encefalitis, dok je primjena tau fosfo-peptida pokazala učinkovitost sprečavajući patologiju u tau transgeničnih modela bez nuspojava. Tau antitijela stvorena u životinja su prepoznala patološki tau što je dokazano na sekcijama mozga, a razine protutijela su bile obrnuto

proporcionalne patologiji. Tau imunoterapija je znatno smanjila tau patologiju u mozgu, a pri tome postupno uklanjanje tau agregata nije rezultiralo gliozom. Imunizacija je izvršena prije stvaranja NFT, a potencijalna učinkovitost imunizacije nakon formiranja NFT nije poznata. Pasivna imunizacija je također pokazala rezultate, imunizirani miševi su imali bolje rezultate na jednom od bihevioralnih testova, a razine netopljivog tau su smanjene, dok je razina topljivog ostala ista. Mehanizmi kojima tau antitijela poboljšavaju tau vezanu patologiju još nisu utvrđeni. Nije sigurno ulaze li antitijela, i u kojem opsegu, u citoplazmu neuronskih i glija stanica. Vjerojatno je da se antitijela mogu vezati na patološki tau intracelularno i ekstracelularno. Ekstracelularno vezanje antitijela na tau može direktno izazvati raspad agregata ili potaknuti mikrogliju na čišćenje antitijelo-protein kompleksa. Intracelularna razgradnja vjerojatno uključuje endosomsko-lizosomski sustav. (Götz i sur. 2012.)

## 8. Antioksidativna terapija

Oksidativni stres igra bitnu ulogu u patogenezi neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova bolest. Mišji modeli su pokazali da se povećana oksidativna oštećenja javljaju relativno rano u patogenezi Alzheimerove bolesti, te da bi se mogla suprimirati antioksidansima. Oksidativni stres je karakteriziran neravnotežom u stvaranju reaktivnih vrsta kisika (ROS) i antioksidativnog obrambenog sustava koji je odgovoran za uklanjanje ROS-a, a oba sustava imaju važnu ulogu u neurodegeneraciji i kognitivnom propadanju vezanom za dob. Reaktivne vrste kisika (ROS) i dušika (RNS) (uključujući superoksidni anionski radikal, vodikov peroksid, hidroksilni radikal i dr.) sudjeluju u patogenezi mnogih degenerativnih bolesti. Određeni antioksidansi uključujući glutation,  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), karotenoide, askorbinsku kiselinu, antioksidativne enzime (npr. katalaza i glutation peroksidaza) u fiziološkim uvjetima mogu ukloniti ROS, no kada razine ROS prijeđu kapacitet antioksidativnog sustava u patološkim uvjetima, starenjem ili metaboličkim zahtjevima, oksidativni stres uzrokuje biološku disfunkciju. Visoke razine proteinske, lipidne i DNA oksidacije, glikoksidacije, stvaranje toksičnih tvari kao što su peroksidi, alkoholi, aldehidi, slobodni karbonili, ketoni itd. su glavne manifestacije oksidativnog stresa koji se javlja tijekom Alzheimerove bolesti. Povišene razine tih oksidiranih oblika su opisane u mozgu, likvoru, krvi i urinu Alzheimerovih bolesnika. Oštećenja pamćenja povezana s dobi koreliraju sa smanjenjem moždanih i plazmatskih antioksidativnih obrambenih mehanizama. Jedan od važnih elemenata tog sustava je glutation (GSH) čije se koncentracije smanjuju s dobi.

A $\beta$  uzrokuje lipoperoksidaciju membrana, a korelacija između lipidnih peroksida, antioksidativnih enzima, senilnih plakova i NFT u mozgu Alzheimerovih bolesnika je vrlo jaka. Produkti oksidativnog stresa koji su opaženi u mozgu pacijenata koji boluju od Alzheimerove bolesti uključuju F2-izoprostan (potencijalni biomarker za Alzheimerovu bolest zbog povišenih razina u likvoru pacijenata), malondialdehid, 4-hidroksi-2,3-nonenal (HNE) (vrlo reaktivan neuronski citotoksični produkt lipidne peroksidacije koji je prisutan u visokim koncentracijama u Alzheimerovih bolesnika i doprinosi oštećenjima funkcije membranskih proteina kao što je neuronski glukozni transporter (GLUT3), inhibira Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPazu, aktivira različite kinaze, remeti ionski prijenos i kalcijevu homeostazu)... Povišene razine lomova DNA niti su također utvrđene u mozgu Alzheimerovih bolesnika, kao i produkti DNA i RNA oksidacije (8-hidroksi-2-deoksigvanozin i 8-hidroksigvanozin) koji su uglavnom lokalizirani u A $\beta$  plakovima i NFT, te povišeni slobodni karbonili u jezgrama neurona i glije.

Antioksidativna terapija, kao jedna od obećavajućih terapijskih strategija za Alzheimerovu bolest je proučavana godinama. Antioksidansi kao što je lipoična kiselina, vitamin E, vitamin C i  $\beta$ -karoten mogu pomoći u razgradnji ROS, koji su nusproizvodi normalno funkcionirajućih stanica, prije nego što ti radikali oštete stanicu ili aktiviraju mikrogliju. ROS također induciraju kalcijev utok putem glutamatnih receptora i potiču ekscitotoksične procese koji vode u staničnu smrt. Ipak, antioksidansi mogu djelovati kao prooksidansi u određenim okolnostima, npr. vitamin E pokazuje prooksidativno djelovanje u blago oksidativnim uvjetima (ubrzava oksidaciju mehanizmom tokoferolom posredovane peroksidacije), dok u jakim oksidativnim uvjetima kod visokog toka slobodnih radikala u odnosu na koncentraciju vitamina, inhibira oksidaciju. Vitamin A i elementi u tragovima s antioksidativnim svojstvima, kao što su bakar i selenij, mogu također postati prooksidansi in vivo i in vitro pod pravim uvjetima. Antioksidativne terapije općenito pokazuju uspjeh u prekliničkim studijama. Razvoj strategija prevencije ili smanjenja oksidativnog oštećenja bi mogao pokazati terapijsku učinkovitost. Metabolički antioksidansi, antioksidansi usmjereni na mitohondrije i SS peptidi su se pokazali učinkovitima u mišjim modelima Alzheimerove bolesti i malim kliničkim studijama. Pokazano je i da vitamin E, C, selegilin, estrogen, Ginkgo biloba itd. mogu pokazati određene pozitivne učinke na razvoj Alzheimerove bolesti, ali učinkovitost u kliničkim studijama je kontroverzna. Brojni drugi faktori, uključujući životni stil, kao što je restrikcija kalorija i vježbanje, sinergistički djeluju s antioksidansima u ublažavanju neuropatofiziologije Alzheimerove bolesti. Daljnje studije su potrebne da bi se

zaključilo smanjuju li antioksidansi rizik, odnosno, usporavaju li progresiju Alzheimerove bolesti.

#### Vitamini i karoten

Vitamin E, vitamin C i  $\beta$ -karoten smanjuju neuronska oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima. Povećani unos hrane bogate vitaminom E može umjereno smanjiti dugoročni rizik od nastanka demencije i Alzheimerove bolesti u pojedinaca bez APOE $\epsilon$ 4 alela, dok unos vitamina C,  $\beta$ -karotena i flavonoida nisu povezani s rizikom demencije. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) je antioksidans topljiv u mastima kojeg se može naći u membranama, cirkulirajućim lipoproteinima i LDL česticama. U glodavaca je pokazao ublažavanje toksičnih učinaka  $\beta$ -amiloida i poboljšanje kognitivne izvedbe, a osim toga smanjuje i tau-induciranu neurotoksičnost. Kada se u miševa primjeni prije pojave patologije Alzheimerove bolesti, suprimira lipidnu peroksidaciju i značajno smanjuje razinu A $\beta$  i odlaganje plakova, dok, ako se terapija započinje u kasnijoj fazi, kada već postoje amiloidni plakovi, nema značajnog učinka na amiloid unatoč smanjenju oksidativnog stresa. U kliničkim studijama u ljudi s umjereno teškom Alzheimerovom bolesti (2000 IU/ dan) smanjuje neuronsko oštećenje i usporava progresiju Alzheimerove bolesti (odgađa smještaj u dom, smrt ili izgublenu ADL za, u prosjeku, 7 mjeseci), no uzimajući u obzir nedostatak kognitivnog učinka i potencijalne rizike (neželjene pojave kao što su padovi i sinkope, rizik kardiovaskularnih incidenata), vitamin E se ne može preporučiti kao terapija.

Vitamin C je vodotopiv antioksidans i snažan inhibitor lipidne peroksidacije.

Karotenoidi su antioksidansi topivi u mastima koji smanjuju lipidnu peroksidaciju i poboljšavaju antioksidativni status. Najpoznatiji i najproučavaniji karotenoid je  $\beta$ -karoten. Potrebne su daljnje studije za ovaj tip terapije jer je učinkovitost pokazana samo u animalnim modelima, ali ne i u ljudskim kliničkim studijama.

#### Antioksidativni enzimi

Kelatori metala, glutation peroksidaze, SOD (superoksidna dismutaza) enzimi, DNA popravljajući enzimi itd. su također neophodni za neuronsko preživljenje i zaštitu neurona od oksidativne štete i mogli bi se koristiti za liječenje kognitivnih i bihevioralnih simptoma Alzheimerove bolesti.

## Antioksidansi koji djeluju na funkciju mitohondrija

Mitohondrijska disfunkcija je uključena u patogenezu mnogih neurodegenerativnih bolesti uključujući Alzheimerovu, pa bi razvoj terapijskih strategija koje djeluju na mitohondrije mogao biti koristan. U Alzheimerovoj bolesti su opaženi defekti elektronskog transportnog lanca (što doprinosi stvaranju slobodnih radikala), oštećenje nekoliko ključnih enzima odgovornih za oksidativni metabolizam, a prisutno je i oštećenje mitohondrijske DNA u neuronima. Nizak protok krvi, A $\beta$ , sustav procesuiranja APP, homocistein i apolipoprotein APOE4 su također implicirani u razvoju Alzheimerove bolesti i povezani s disfunkcijom mitohondrijske homeostaze. Oksidativni stres uzrokuje strukturalno i funkcionalno oštećenje mitohondrija u patogenezi Alzheimerove bolesti. Pretjerana produkcija ROS u mitohondrijima je jedan od glavnih faktora koji pridonose tijeku Alzheimerove bolesti, a mnogi lijekovi koji djeluju na mitohondrije koji su testirani ili u razvoju pripadaju metaboličkim antioksidansima. Ti antioksidansi uključuju  $\alpha$ -lipoičnu kiselinu, koenzim Q10, NADH, Mito Q, Szeto Schiller (SS) peptid i glutation.

Lipoična kiselina (LA) je koenzim mitohondrijske piruvat dehidrogenaze i  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaze koji obnavlja druge antioksidanse kao što su vitamin C, vitamin E, glutation, povećava produkciju acetilkolina, te kelira redoks aktivne metale. LA zajedno s acetil karnitinom štiti neurone staničnim signalnim mehanizmima uključujući i ekstracelularne kinazne signalne puteve koji su disregulirani u Alzheimerovoj bolesti.

CoQ10 (ubikvinon) je važan kofaktor elektronskog transportnog lanca. Čuva mitohondrijski membranski potencijal za vrijeme oksidativnog stresa i sprečava pretjeranu produkciju A $\beta$  i odlaganje A $\beta$  plakova.

Mito Q nastaje konjugacijom lipofilnog trifenilfosfonij (TPP<sup>+</sup>) kationa s koenzimom Q. Uz pomoć TPP<sup>+</sup>, koenzim Q ulazi u mitohondrijski matriks gdje se reducira u svoj aktivni oblik (ubikvinol). Smanjuje količinu slobodnih radikala i oksidativna oštećenja, te održava mitohondrijsku funkciju.

Szeto Schiller peptide 31 (SS31) se koncentrira u unutarnjoj membrani mitohondrija, a zajedno s Mito Q sprečava A $\beta$  toksičnost u mitohondriju neurona transgeničnih miševa. Postoje snažni dokazi da bi neuroprotektivni peptidi kao što je SS-31, koji djeluju na mitohondrijsku disfunkciju i oksidativno oštećenje, mogli imati koristi u liječenju Alzheimerove bolesti.

Latrepirdin je slab inhibitor kolinesteraza i antagonist NMDA receptora sa slabim afinitetom koji ostvaruje neuroprotektivni učinak stabilizacijom mitohondrija inhibicijom povećane

propusnosti mitohondrijskih membrana induciranu A $\beta$ , no njegov učinak na poboljšanje kognitivnih sposobnosti je kontroverzan.

#### Drugi antioksidansi

Neki tradicionalni biljni antioksidansi također pokazuju potencijal u liječenju Alzheimerove bolesti npr. tri glavna alkaloida u *Coptidis Rhizoma*- groenlandicin, berberin i palmatin koji uz antioksidativna svojstva imaju i učinak na kolinesterazne i A $\beta$  putove. Silibinin, flavonoid deriviran iz *Silybum marianum* sprečava oštećenje pamćenja i oksidativni stres inducirani A $\beta$  u miševa.

Melatonin je hormon sisavaca koji se uglavnom sintetizira u epifiznoj žlijezdi i hvata ROS i RNS stvorene u mitohondrijima potičući ekspresiju i aktivnost glutation peroksidaze, superoksid dismutaze, i NO sintetaze, te doprinosi smanjenju oksidativnog oštećenja u stanicama. Studije su pokazale da bi mogao inhibirati toksičnost induciranu A $\beta$  i ublažiti tau hiperfosforilaciju. In vivo je pokazao poboljšanje u učenju i deficitu pamćenja u transgeničnim mišjim modelima, a in vitro je ublažio apoptozu induciranu A $\beta$  u staničnim modelima Alzheimerove bolesti. Daljnje studije su potrebne da bi se utvrdile klinička vrijednost i učinkovitost.

Selegilin je selektivni inhibitor monoaminooksidaze B (MAO-B) s mogućim antioksidativnim svojstvima koji bi se mogao koristiti kao terapija u neurodegenerativnim bolestima. U pacijenata s umjereno teškim oštećenjem od Alzheimerove bolesti selegilin (10 mg/dan) smanjuje neuronsko oštećenje i usporava progresiju bolesti. Većina studija je pokazala da selegilin može dovesti do poboljšanja u kogniciji, ponašanju i raspoloženju, no malo je dokaza za globalnu korist u funkcionalnoj sposobnosti. Nema dovoljno dokaza za preporuku selegilina kao terapiju Alzheimerove bolesti. (Feng i Wang 2012.)

### 9. Dodaci prehrani i medicinska hrana

Prema zakonu SAD-a, dodatak prehrani je proizvod koji je namijenjen dopuni prehrane; sadrži jedan ili više prehrambenih sastojaka (uključujući vitamine, minerale, aminokiseline i druge tvari) ili njihove sastavne dijelove; namijenjen je unosu putem usta, a na prednjoj etiketi je označen kao prehrambeni dodatak. Za dodatak prehrani se ne smije tvrditi da ima zdravstvene učinke. Nekoliko dodataka prehrani i vitamina je korišteno u kliničkim studijama Alzheimerove bolesti, kognitivnog oštećenja ili oštećenja pamćenja povezanog s dobi (AAMI – stariji pojedinci čiji su rezultati kognitivnih testova ispod granice

normale za mlade odrasle), a promoviraju ih različite interesne grupe. Formulacije ovih tvari se razlikuju i ne postoji nekakav regulatorni standard, osim da proizvodi moraju sadržavati tvar koju oglašavaju.

Kofein, dokosaheksaenoična kiselina i kurkumin bi potencijalno mogli biti korisni u Alzheimerovoj bolesti. Kofein (500 mg), epigalokatehin-galatni esteri iz zelenog čaja i crveno vino inhibiraju amiloidozu i A $\beta$  produkciju u staničnim kulturama i animalnim modelima. Kofein ima antioksidativna svojstva i smanjuje razine A $\beta$  u mozgu u transgeničnim mišjim modelima obiteljske Alzheimerove bolesti s ranim početkom.

Dokosaheksaenoična kiselina (DHA) je omega-3 polinezasićena masna kiselina i primarna sastavnica membrana u CNS-u. Razina DHA u mozgu opada s dobi, ali uz dodatke prehrani može se ponovno povećati. Dodatak DHA prehrani transgeničnim miševima koji imaju amiloidne depozite u mozgu smanjuje akumulaciju amiloida i poboljšava kognitivnu izvedbu. Provedene studije ne pokazuju značajne rezultate u liječenju Alzheimerove bolesti.

Kurkumin je aktivni sastojak začina curry i široko se koristi kao dodatak prehrani. Kurkumin pokazuje antioksidativni, protuupalni i antiamiloidni učinak, snižava razinu karbonila, olakšava raspad agregata A $\beta$  i smanjuje neuropatologiju vezanu za Alzheimerovu bolest u APP transgeničnih miševa. Radi poboljšanja biorasploživosti u mozgu traže se nove formulacije, a nedostatne su i važne informacije o sigurnosti i toleranciji kurkumina, posebno u starijih.

Vitamin B<sub>12</sub> bi također mogao imati ulogu u liječenju Alzheimerove bolesti. U većini studija serumske razine tog vitamina su bile značajno niže u bolesnika nego u kontrolnim grupama, što može djelomično doprinositi degeneraciji neurona. Nekoliko studija je pokazalo i da dodatak vitamina B<sub>12</sub> povećava aktivnost kolin-acetiltransferaze u kolinergičnim neuronima u mačaka, te popravljaju kognitivne funkcije u Alzheimerovoj bolesti. No, dokazi koji podupiru korištenje folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub> u Alzheimerovoj bolesti su ograničeni, osim u slučaju hiperhomocisteinemije. Povišeni homocistein u krvi se smatra rizičnim čimbenikom za kardiovaskularnu bolest, vaskularnu demenciju i Alzheimerovu bolest. Koncentracije u plazmi se povisuju kad je oštećeno metaboliziranje homocisteina u metionin ili cistein, što se događa u različitim okolnostima, uključujući prirodno starenje. Homocistein također potencira neurotoksični učinak  $\beta$ -amilodnih peptida in vitro. Plazmatske razine homocisteina se mogu smanjiti i do 30% uz režime vitamina B (npr. B<sub>12</sub> 1mg/dan, B<sub>6</sub> 25 mg/dan, folna kiselina 5mg/dan), no studije su pokazale da smanjenje razine homocisteina nije usporilo brzinu opadanja kognitivnih funkcija u Alzheimerovoj bolesti. Jedna studija sa sličnim režimom u pojedinaca s MCI je pokazala smanjenje atrofije mozga pri uporabi vitamina dvije godine.

Jedna studija je pokazala da dodatak folne kiseline starijima kroz tri godine smanjuje plazmatske razine homocisteina i poboljšava pamćenje. Postoji medicinska hrana koja je kombinacija vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i folata (Cerefolin) za liječenje metaboličkih abnormalnosti povezanih s Alzheimerovom bolesti.

Homotaurin je izvorno proizveden kao lijek u razvoju za Alzheimerovu bolest pod imenom tramiprosat (3-amino-1-propansulfonska kiselina) koji djeluje kao inhibitor agregacije A $\beta$ . Nakon studije u fazi II u kojoj je ispravio koncentracije A $\beta$  u likvoru, dvije 18 mjesecne studije u fazi III nisu pokazale učinkovitost. Trenutno se prodaje u Kanadi kao nutraceutik (Vivimind).

Medicinska hrana je hrana koja je formulirana tako da bude konzumirana ili administrirana enteralno (ili oralno) pod nadzorom liječnika i koja je namijenjena za specifični prehrambeni tretman bolesti ili stanja za koja su medicinskom evaluacijom temeljem priznatih znanstvenih principa ustanovljeni specifični prehrambeni zahtjevi. Sastojci medicinske hrane moraju ispunjavati oznaku da su Generalno priznati kao sigurni (GRAS) za prehranu. Nekoliko tipova medicinske hrane je dostupno u SAD-u za Alzheimerovu bolest i/li kognitivno oštećenje uključujući Caprylidene (Axona), Cerefolin NAC i Vayacog.

Axona (Ketasyn; AC - 1202) je smjesa srednjelančanih triglicerida čija je prodaja pokrenuta 2009. kao medicinska hrana za blagu do umjerenu Alzheimerovu bolest. Poremećaj metabolizma glukoze može imati utjecaja na razvoj Alzheimerove bolesti i drugih kognitivnih oštećenja, a pokušava se popraviti primjenom srednjelančanih triglicerida koji se metaboliziraju u ketone koji poboljšavaju mitohondrijski elektronski prijenos koji je oštećen poremećajem metabolizma glukoze. Studije na transgeničnim miševima pokazuju da ketogena dijeta smanjuje razinu A $\beta$ <sub>40</sub> i A $\beta$ <sub>42</sub>, ali u dvije 12 tjedne kliničke studije Alzheimerove bolesti i AAMI nisu dokazani kognitivni ili bihevioralni učinci, iako su bolesnici koji nisu nositelji apolipoprotein  $\epsilon$ 4 alela pokazali značajna poboljšanja kognitivne funkcije.

Souvenaid je medicinska hrana koja sadrži kombinaciju dodataka prehrani uključujući uridin, kolin, omega-3 masne kiseline (EPA, DHA), vitamine C, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folnu kiselinu, i selenij. Pretpostavlja se da bi ta specifična kombinacija mogla sinergistički pospješiti rast dendritičkih spina, oblikovanje sinapsi, stvaranje neurotransmiterskih prekursora i oslobađanje neurotransmitera, te u konačnici poboljšati kognitivne funkcije. Proizvođači također tvrde da ta kombinacija smanjuje stvaranje amiloida i toksičnost u prekliničkim modelima. U kliničkim studijama pacijenata s blagim oblikom bolesti, ova kombinacija je pokazala značajno poboljšanje u odgođenoj verbalnoj memoriji, ali ne i u globalnoj kogniciji ili ADL. Potrebne su daljnje studije ove dvije medicinske hrane jer nema dokaza o učinkovitosti.



Vayacog je kombinacija fosfatidilserina, dokosaheksaenoične kiseline i eikozapentaenoične kiseline, namijenjen ispravljanju lipidne neravnoteže vezane uz rano oštećenje pamćenja.

## 10. Druge terapije temeljene na neurotransmiterima

### Kolinergički agonisti

Neki od M1 muskarinskih agonista testiranih u 6-mjesečnim studijama su pokazali utjecaj na kogniciju, no uzrokuju i značajne kolinergičke nuspojave (gastrointestinalne smetnje, znojenje, sinkopa, hipersalivacija i dr.). Iako pokazuju i povoljan učinak na A $\beta$  u pretkliničkim modelima, nije bilo studija kroz dulji vremenski period koje bi procijenile eventualni učinak na modifikaciju bolesti.

Neuralni nikotinski acetilkolinski receptori (NNR) sudjeluju u različitim procesima kao što je pamćenje, pozornost, raspoloženje, anksioznost i senzorna percepcija. NNR agonisti mogu djelovati na acetilkolinske receptore kao puni ili parcijalni agonisti ili imati pozitivan alosterički modulacijski učinak. Dva tipa NNR bi mogla biti uključena u poremećaje CNS-a:  $\alpha 7$  i  $\alpha 4/\beta 2$ .  $\alpha 7$  receptori prevladavaju u područjima koja su direktnije vezana za memoriju, a njihovi agonisti bi mogli imati neuroprotektivnu funkciju smanjujući razinu slobodnih radikala, a povećavaju i oslobađanje acetilkolina, glutamata, serotonina i dopamina.

### Inhibicija fosfodiesteraze (PDE)

Inhibicija fosfodiesteraze 4 dovodi do aktivacije CREB (engl. cAMP response element-binding protein), transkripcijskog faktora koji potiče ekspresiju gena za neurotrofin i na taj način bi trebala ostvariti neuroprotektivan učinak i poboljšavati kogniciju. Lijekovi u razvoju do sada nisu imali uspjeha, te su pokazali značajne srčane i gastrointestinalne nuspojave. EHT0202 (etazolat HCl) bi mogao imati simptomatski učinak i djelovati modificirajuće na Alzheimerovu bolest kao PDE-4 inhibitor i povišujući aktivnost  $\alpha$ -sekretaze što smanjuje razinu A $\beta$ . Inhibitori različitih PDE se ispituju u studijama ranih faza Alzheimerove bolesti.

### Modulacija AMPA receptora

Traži se spoj koji bi imao značajan neurotrofički učinak, a pri tom minimalan rizik epileptičkog napadaja. Molekula LY451395 nije pokazala učinak u drugoj fazi kliničke studije Alzheimerove bolesti (korištene su vrlo niske doze zbog rizika napadaja), a molekula CX-1837 prolazi pretkliničko testiranje.

### H3 antagonisti

H3 histaminski receptor pretežno je izražen u cerebralnom korteksu, hipokampusu i hipotalamusu u kojem djeluje kao presinaptički autoreceptor za regulaciju otpuštanja histamina i kolinergičkih i monoaminergičkih neurotransmitera. Blokada H3 rezultira otpuštanjem neurotransmitera i povezana je s poboljšanom kognitivnom funkcijom u pretkliničkim modelima. Nekoliko antagonista H3 receptora prolaze kliničke studije za liječenje Alzheimerove bolesti.

## 11. Drugi pristupi liječenju

U razvoju su i lijekovi koji se temelje na strategijama koje nisu direktno vezane za amiloid, tau ili neurotransmisiju. Mehanizme djelovanja ponekad je teško odrediti, a može ih biti i više.

### Lijekovi s metaboličkom aktivnošću

Epidemiološke studije pokazuju da ljudi s DM tip 2 imaju dva puta veće šanse za razvoj Alzheimerove bolesti, a studije na ljudima i životinjama pokazuju da inzulinska rezistencija u mozgu može imati ulogu u Alzheimerovoj bolesti. Inzulin može spriječiti oštećenje neurona A $\beta$ , a to djelovanje je pospješeno prisustvom rosiglitazona. U malim studijama pojedinaca s Alzheimerovom bolesti intranazalni ili IV inzulin je poboljšao kognitivnu izvedbu. U planu su dodatne studije inzulinske terapije.

### PPAR $\gamma$ -agonisti

Peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) aktivira različite masne kiseline i njihove derivate, a regulira funkciju i diferencijaciju adipocita. PPAR $\gamma$  agonisti kao što su rosiglitazon i pioglitazon posreduju inzulinske učinke, a osim dijabetesa, moguće je da imaju utjecaj i na Alzheimerovu bolest. Glavni mehanizam djelovanja rosiglitazona u dijabetesu je vezanje PPAR $\gamma$  i posljedična transkripcija gena uključenih u metaboličku kontrolu, i točno je definirana na molekularnoj razini, ali mehanizam djelovanja rosiglitazona u Alzheimerovoj bolesti nije utvrđen. U studijama na miševima rosiglitazon je pokazao poboljšanje prostornog učenja i memorijskih sposobnosti, blago smanjenje A $\beta_{42}$  u mozgu i induciranje enzima koji razgrađuje inzulin (IDE) bez utjecaja na amiloidne plakove. IDE je tiol metaloproteinaza koja razgrađuje monomerni A $\beta$  i čija je ekspresija ovisna o PPAR $\gamma$  u

neuronima, no njegov kvantitativni doprinos razgradnji  $A\beta$  u moždanom parenhimu tek treba biti utvrđen. Osim toga, PPAR $\delta$  možda ima snažniji učinak u ekspresiji enzima koji razgrađuju  $A\beta$  od PPAR $\gamma$ . Kliničke studije rosiglitazona i pioglitazona su pokazale dvosmislene rezultate.

#### Dimebon (Latrepidine)

Dimebon djeluje kao inhibitor kolinesteraze i blokator NMDA receptora. Jedna klinička studija u fazi II je pokazala povoljan učinak na primarne i sekundarne mjere kognicije, funkcije i ponašanja, no dodatne studije (faza III) nisu uspjele potvrditi učinkovitost (bez jasnog objašnjenja).

#### Statini

Iako su povišene razine kolesterola rizični čimbenik za razvoj Alzheimerove bolesti, a epidemiološki podaci ukazuju na to da bi statini, tj. inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA), mogli smanjiti rizik bolesti, kliničke studije pokazuju da simvastatin u pacijenata s blagom do umjerenom bolesti i normalnim razinama lipida značajno smanjuje razinu kolesterola, ali ne usporava progresiju simptoma. Prema nekim studijama smanjenje razine kolesterola i uporaba statina bi mogli utjecati na enzimatsko procesuiranje APP-a, a time i stvaranje amiloida  $\beta$ , te utjecati na razvoj Alzheimerove bolesti. Hiperkolesterolemija prouzročena dijetom s visokim razinama kolesterola dovodi do povećanja razine  $A\beta$  u CNS-u, a primjena statina in vitro smanjuje intracelularni i ekstracelularni  $A\beta$  u kulturama neurona. Opservacijske studije pokazuju 60-70% smanjenje prevalencije i značajno smanjenje rizika za Alzheimerovu bolest u pacijenata liječenih lovastatinom ili pravastatinom, no kliničke studije ipak nisu poduprle uporabu statina u Alzheimerovoj bolesti.

#### Estrogeni

Pretkliničke studije pokazuju neuroprotektivni učinak estrogena koji djeluje kao antioksidans i štiti neurone od toksičnosti  $A\beta$ , no usprkos potencijalnom neuroprotektivnom učinku, nema dokaza da poboljšava kogniciju ili funkciju u pacijenata s Alzheimerovom bolesti. Postoje neki podaci o mogućem učinku estrogenske nadomjesne terapije npr. nekoliko kohortnih studija u kojima je hormonska terapija smanjila rizik Alzheimerove bolesti, klinički izvještaji o poboljšanju kognitivne funkcije u Alzheimerovoj bolesti uz pomoć estradiola, estrona ili konjugiranih konjskih estrogena, no veće studije nisu potvrdile

povoljan učinak, a istraživanje Women's Health Initiative je pokazalo čak povišeni rizik demencije i kognitivnog oštećenja u pacijentica na nadomjesnoj hormonskoj terapiji. Prema epidemiološkim studijama je moguće, no nije dokazano, da estrogenska terapija u razdoblju oko menopauze može smanjiti rizik nastanka Alzheimerove bolesti, no s obzirom na moguće neželjene učinke, nadomjestak estrogena u kasnijim razdobljima života u svrhu prevencije ili liječenja MCI ili Alzheimerova bolest nije preporučljiv.

### Protuupalni lijekovi

Jedan od potencijalnih pristupa za usporenje progresije Alzheimerove bolesti je i suprimiranje upalne aktivnosti u mozgu, no randomizirane kliničke studije mnogih protuupalnih lijekova, uključujući glukokortikoide, NSAID (neselektivne i COX-2 selektivne), hidrosiklorokin i dapson nisu pokazale pozitivne rezultate.

### Antagonisti receptora za krajnje produkte uznapredovale glikoksidacije

RAGE (receptor za krajnje produkte uznapredovale glikoksidacije) je transmembranski protein koji pripada superobitelji imunoglobulina, a prisutan je na neuronima, glija stanicama i endotelu i potencijalna je meta za razvoj neuroprotektivnih lijekova u Alzheimerovoj bolesti. Uglavnom je predmet interesa u dijabetesu i vaskularnoj bolesti u kojima su povišene razine različitih liganda uključujući krajnje produkte uznapredovale glikoksidacije koji vežući se za receptor potiču stvaranje ROS i reguliraju transkripciju gena različitih faktora koji sudjeluju u upali. Krajnji produkti uznapredovale glikoksidacije (AGE) nastaju neenzimatskim reakcijama ketonskih ili aldehidnih skupina šećera s dugoživućim proteinskim depozitima, a potentni su neurotoksini i proupalne molekule. Akumulacija AGE u mozgu je značajka starenja, a sudjeluje i u patofiziološkom razvoju Alzheimerove bolesti. Ekstracelularna akumulacija AGE nastaje ubrzanom oksidacijom gliciranih proteina i dokazana je u senilnim plakovima. Za Alzheimerovu bolest RAGE je bitan zbog njezine povezanosti s dijabetesom, ali i zbog činjenice da je amiloid jedan od liganada za RAGE, a ta interakcija bi mogla pridonositi moždanoj upali i akumulaciji amiloida, stoga bi se blokatori RAGE mogli koristiti u dijabetesu i Alzheimerovoj bolesti. RAGE je posrednik učinka A $\beta$  na mikrogliju, krvno-moždanu barijeru i neurone, pojačava stvaranje i akumulaciju A $\beta$  u CNS-u modulirajući BACE1 i potiče prijelaz A $\beta$  iz cirkulacije u mozak. U tijeku su studije s RAGE antagonistima.

## NGF genska terapija

Moguća je uzročna veza između oštećenja puteva neuralnog faktora rasta (NGF), aktivacije amiloidogenog puta i neurodegeneracije u mozgu Alzheimerovog bolesnika. Dostava NGF-a kolinergičnim neuronima bazalnog dijela mozga poboljšava kognitivnu funkciju u životinjskim modelima Alzheimerove bolesti. No, s obzirom na to da proteinski faktori rasta ne prelaze krvno-moždanu barijeru, rani pokušaji su se temeljili na intracerebroventrikularnoj (ICV) infuziji NGF. Postignut je pozitivan učinak na kognitivnu funkciju, ali i ozbiljne nuspojave vezane za ICV primjenu. Da bi se zaobišli ovi problemi predloženo je implantiranje autolognih genetski modificiranih fibroblasta koji ekspimiraju NGF u određena područja CNS-a. Studija u fazi I, u kojoj se stereotaktički dostavio gen za NGF koristeći transformirane fibroblaste izvedene iz kožnih biopsija, je pokazala da NGF ekspresija može biti potaknuta u stanicama nucleus basalis u ljudi s Alzheimerovom bolešću, s određenim dokazima povišene funkcije mozga na FDG-PET-u. Druge strategije koriste dostavu gena za NGF pomoću virusnih vektora. Inkapsulirana stanična bio-dostava (ECB) pruža NGF kolinergičnim neuronima bazalnog dijela mozga stereotaktičkom implantacijom naprave nalik kateteru koja sadrži stanice koje proizvode NGF. Preliminarni rezultati pokazuju dobru sigurnost i podnošljivost.

## Sirtuini i polifenoli

Disregulacija epigenetskih mehanizama može promijeniti gensku ekspresiju u neuronima i utjecati na neuroplastičnost, a povezana je i sa procesima starenja mozga i kognitivnog oštećenja. Sirtuini, obitelj histonskih deacetilatora (HDAC), bi mogli biti važni za epigenetske mehanizme i predstavljati novi pristup neurodegenerativnim poremećajima. Polifenoli su potentni antioksidansi in vitro, a proučavani su kao potencijalna terapija kardiovaskularnih bolesti i karcinoma (temeljem epidemioloških dokaza), a mogli bi i smanjiti štetne učinke starenja na funkcije različitih organa uključujući i mozak (in vitro su pokazani neuroprotektivni učinci). Polifenoli se mogu naći u različitom voću i povrću; resveratrol je polifenol kojeg ima posebno mnogo u crvenom grožđu, što bi moglo objasniti epidemiološku vezu između konzumacije crvenog vina i smanjenog rizika Alzheimerove bolesti. Laboratorijske studije pokazuju da resveratrol djeluje i kao aktivator sirtuina. Resveratrol i drugi aktivatori sirtuina produljuju životni vijek i usporavaju atrofiju mozga u raznim životinjskim vrstama, uključujući i primate, a neuroprotektivna svojstva resveratrola su pokazana i u glodavaca. Iako je moždana penetracija resveratrola ograničena, neke studije

pokazuju da bi mogao imati perifernu aktivnost koja smanjuje moždanu akumulaciju amiloida.

Ginkgo biloba, cerebrolizin i huperzin A su odobreni za korištenje ili se široko koriste u pojedinim zemljama za kognitivna oštećenja, ali nisu odobreni od strane FDA ili EMA.

#### Ginkgo biloba

Ginkgo biloba sadrži različite spojeve kao što su flavonoidi i terpenoidi koji imaju sposobnost hvatanja slobodnih radikala. Lišće i ekstrakti te biljke široko se koriste u preparatima u slobodnoj prodaji koji se u SAD-u oglašavaju kao dodaci prehrani ili nutraceutici. U nekim zemljama, u kojima se Ginkgo biloba preporučuje u različitim medicinskim stanjima (npr. tinitus i vrtoglavica), je odobren i Ginkgo biloba ekstrakt EGb 761 koji je standardiziran tako da mora sadržavati 22-27% flavonoida i 5-7% terpenskih laktona (ginkgolidi i bilobalidi). Flavonoidi su antioksidansi i djeluju neuroprotektivno. Ginkgolid B je antagonist PAF receptora. Ginkgolidi A i J smanjuju disfunkciju hipokampalnih neurona i neuronsku smrt uzrokovanu  $A\beta_{42}$ , inhibiraju  $A\beta$  agregaciju, ublažavaju poremećaje ponašanja i pojačavaju neurogenezu u animalnim modelima Alzheimerove bolesti. Ginkgo biloba smanjuje razinu APP i inhibira nakupljanje  $A\beta$  in vitro, a u transgeničnih miševa potiče kognitivno poboljšanje bez učinka na razinu  $A\beta$  ili plakove. Post mortem nije pokazan značajan učinak na veličinu senilnih plakova, a nije bilo nikakvog učinka na razine  $A\beta$ . Istraživanja u mlađih i starijih odraslih koji nemaju kognitivna oštećenja pokazuju miješane rezultate, a dokazi da Ginkgo biloba ima klinički značajan učinak u dementnih ili kognitivno oštećenih nisu konzistentni. Postoji nekoliko izvještaja o ozbiljnim nuspojavama povezanim s komercijalno dostupnim ginkgom uključujući komu, krvarenje i epileptičke napadaje i vrlo malo dokaza o učinkovitosti Ginkgo bilobe u poboljšanju simptoma ili prevenciji Alzheimerove bolesti koji bi poduprli njegovu uporabu.

#### Cerebrolizin

Cerebrolizin je digestirani peptidni pripravak deriviran iz svinjskog mozga. Primjenjuje se parenteralno i kontroverzni je oblik neurotrofičke terapije Alzheimerove bolesti. In vitro pokazuje neuroprotektivne učinke, a postoje dokazi o penetraciji u mozak pri perifernoj administraciji. Neke od kliničkih studija s infuzijama cerebrolizina pokazuju poboljšanje simptoma, stoga se široko koristi u brojnim zemljama. Unatoč tomu, zbog loše

definiranog sastava i mehanizma djelovanja, te nekonzistentnih rezultata studija, potrebna su daljnja istraživanja.

#### Huperzin A

Huperzin A je biljni ekstrakt s potentnom i selektivnom inhibicijom AChE, a koristi se u Kini za liječenje demencije. Pretkliničke studije pokazuju moguće neuroprotektivne mehanizme. Prema jednoj studiji doza od 200 µg dvaput dnevno koja se uobičajeno koristi u Kini nije učinkovita, dok se kognitivno poboljšanje može vidjeti pri dozi od 400 µg dvaput dnevno. (Aisen i sur. 2012.)

#### Duboka moždana stimulacija (DBS)

Alternativni, nefarmakološki pristupi liječenju Alzheimerove bolesti, kao što je duboka moždana stimulacija memorijskih puteva su također istraživani. DBS je neurokirurški postupak kojim se implantira uređaj (moždani pacemaker) čije elektrode odašilju električne impulse u određene dijelove mozga, a trenutno se uglavnom koristi za liječenje refraktorne Parkinsonove bolesti, distonije i esencijalnog tremora. DBS je učinkovito sredstvo za moduliranje aktivnosti u poremećenim motornim putevima, a djeluje obećavajuće i kao modulator drugih disfunkcionalnih puteva kao što su putevi uključeni u raspoloženje i anksioznost, ali i kognitivni i memorijski putevi u Alzheimerovoj bolesti, za što je potrebno odrediti optimalna mjesta za stimulaciju unutar memorijskih puteva. DBS bi potencijalno mogla odgoditi kognitivno opadanje, poboljšati memoriju i poboljšati kvalitetu života. Studija u fazi I, u kojoj je sudjelovalo šest pacijenata s blagom Alzheimerovom bolesti, koji su primali stimulaciju tijekom dvanaest mjeseci pokazuje da DBS može obnoviti oštećeno iskorištavanje glukoze u temporalnom i parijetalnom režnju (PET) i usporiti kognitivno opadanje. Dodatne studije su potrebne da potvrde ove preliminarne rezultate.

## 12. Liječenje komorbiditeta

U jednom istraživanju broj komorbiditeta je pokazao porast s napredovanjem težine demencije, a veći broj komorbiditeta je povezan s lošijom kognitivnom funkcijom i slabijom brigom za sebe. Ljudi s Alzheimerovom bolesti imaju 55% veću šansu da budu zaprimljeni u bolnicu nego ljudi koji ne boluju od Alzheimerove bolesti. Česti komorbiditeti kod Alzheimerove bolesti su kardiovaskularna bolest, disfunkcija štitnjače, apneja u spavanju, osteoporoza, glaukom, karcinom, infekcije, anoreksija, reumatoidna stanja i inkontinencija.

Bitna je rana dijagnoza i liječenje takvih stanja jer se na taj način mogu ograničiti neuropsihijatrijski i bihevioralni simptomi. Apneja u spavanju je posebno zanimljiva jer osim što je rizični faktor za hipertenziju, moždani udar i smrtnost, nosi i značajni rizik za demenciju u starijih žena, skoro udvostručujući rizik za MCI i demenciju kroz pet godina. Postoji značajan rizik polifarmacije u pacijenata s Alzheimerovom bolesti, pa pri uvođenju novih lijekova treba biti svjestan potencijalnih interakcija i teškoća u pacijentovom pridržavanju složenih režima doziranja koji bi se trebali što više pojednostaviti.

### 13.Prevenција

Nema dokazanih načina prevencije Alzheimerove bolesti, ali epidemiološke studije sugeriraju kako je zdrav način života povezan sa smanjenim rizikom bolesti. Čini se da mediteranska prehrana ima potencijala za smanjenje rizika Alzheimerove bolesti, često konzumiranje voća, povrća, ribe i omega-3 masnih kiselina može smanjiti rizik demencije i Alzheimerove bolesti, posebno u osoba koje nisu nositelji APOE ε4, a niskokalorijske dijetе povoljno utječu na kognitivne funkcije u starijoj dobi. Umjerena konzumacija alkohola je također povezana sa smanjenim rizikom razvoja bolesti. Rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes bi mogli biti povezani s opadanjem kognitivnih funkcija pa bi njihovo liječenje moglo imati koristi. Preporuke za održavanje zdravlja mozga u starijih s ili bez Alzheimerove bolesti, osim mediteranske prehrane uključuju i ograničeni unos mesa i mliječnih proizvoda, dodatke koji sadrže omega-3 masne kiseline (posebno dokosaheksaenoičnu kiselinu), vitamine B-kompleksa (uključujući B12, B6, folnu kiselinu) i vitamin E, ograničenje unosa alkohola na nisku do umjerenu količinu (npr. jedna čaša vina dnevno), redovnu fizičku aktivnost, socijalne aktivnosti, aktivnosti koje stimuliraju mozak (npr. učenje novih vještina), glazbu (slušanje glazbe, sviranje instrumenta, pjevanje), održavanje pravilnog ritma spavanja, upravljanje stresom (prestanak bavljenja stvarima koje postaju previše stresne, održavanje pravilnog dnevnog rasporeda, opuštajuće aktivnosti...). Za bolesnike je važno i obrazovanje o Alzheimerovoj bolesti i traženje potpore od drugih bolesnika. (Cummings i sur. 2015.)



## 14. Zaključak

Starenjem svjetske populacije potreba za liječenjem i prevencijom bolesti povezanih sa starijom dobi raste. Alzheimerova bolest dostiže epidemijske proporcije, a trenutno dostupna terapija je ograničena na olakšanje simptoma bez zaustavljanja neurodegenerativnih procesa. Kako se u Alzheimerovoj bolesti kolinergički neuroni gube u velikom broju, početne strategije su bile orijentirane na razvoj inhibitora acetilkolinesteraze, a kasnije se pojavio antagonist NMDA receptora, memantin, koji se sprečava ekscitotoksičnost. Otkrićem proteina tau u neurofibrilarnim petljama i peptida amiloid- $\beta$  u ekstracelularnim amiloidnim plakovima u mozgu Alzheimerovih bolesnika i s boljim razumijevanjem bolesti javljaju se nove strategije koje sprečavaju njihovo stvaranje ili odlaganje ili ubrzavaju njihovu razgradnju. Alzheimerova bolest i slični neurodegenerativni poremećaji su ozbiljan socijalni i ekonomski problem u većini razvijenih društava. Oko 45 milijuna ljudi u svijetu ima demenciju, a procjenjuje se da će ih do 2050. biti 135 milijuna.

Dva su moguća pristupa liječenju Alzheimerove bolesti. Jedan pristup je liječenje koje bi preveniralo pojavu, odgodilo početak ili usporilo progresiju bolesti djelujući na uzrok i smanjujući patološke promjene. Taj pristup bi vodio prestanku ili čak popravku neuronskog oštećenja nakon početka bolesti i spriječio razvoj bolesti. Drugi pristup je simptomatsko liječenje koje ublažava kognitivne simptome bolesti i usporava daljnje kognitivno propadanje. Ovaj pristup predstavlja trenutno stanje terapije i obično uključuje liječenje kognitivnog oštećenja, opadanja globalne funkcije i sposobnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, te bihevioralne smetnje. Prikladne strategije liječenja ovise o težini bolesti i specifičnosti svakog pojedinca. Heterogenost Alzheimerove bolesti bi također trebalo uzeti u obzir. Alzheimerova bolest je heterogena u smislu kliničke prezentacije, dijagnostike, podležeće neuropatologije, a postoje i miješani tipovi demencije. Potrebna je identifikacija pojedinih grupa bolesnika uz pomoć biomarkera prije razvoja demencije i poboljšanje neuropsiholoških alata za otkrivanje deficita u epizodičnom pamćenju u amnestičkih MCI pacijenata s visokim rizikom za razvoj Alzheimerove bolesti. Blaga do umjerena Alzheimerova bolest bi mogla biti već prekasna faza u tijeku bolesti da bi se u njoj moglo značajno poboljšati ishod liječenjem. Rana dijagnoza i liječenje omogućuje bolesnicima održavanje najviše moguće razine kognitivnih i funkcionalnih sposobnosti.

Isplativost liječenja Alzheimerove bolesti se ponekad dovodi u pitanje. Tako je npr. NICE (engl. National Institute for Clinical Excellence) Ujedinjenog Kraljevstva u početku predlagao u svojim preliminarnim smjernicama povlačenje ChEI i memantina s liste NHS (engl.

National Health Service) jer su smatrali da nema dovoljno dokaza da ChEI imaju mjerljiv učinak na kvalitetu života i duljinu vremena do institucionalizacije pacijenata. Pri razmatranju te simptomatske terapije bitno je uzimati u obzir i učinak tog liječenja na negovatelje koji su pod velikim opterećenjem i želje pojedinih pacijenata i negovatelja s obzirom na to da se radi o konzistentno dokazano učinkovitoj terapiji.

## 15.Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr.sc. Marini Boban, na njezinom strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

## 16.Literatura

Aisen P.S., Cummings J., and Schneider L.S. (2012.) Symptomatic and Nonamyloid/Tau Based Pharmacologic Treatment for Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006395

Boban M, Malojcic B, Mimica N, i sur. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;385-392

Burns A. (2003.) Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 5:35-43

Cummings J.L., Isaacson R.S., Schmitt F.A. & Velting D.M. (2015.) A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Ann Clin Transl Neurol* 2(3): 307–323

Feng Y. , Wang X. (2012.) Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev* doi:10.1155/2012/472932

Götz J., Ittner A., and Ittner L.M. (2012.) Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's Disease. *Br J Pharmacol* 165: 1246–1259

Malinow R. (2012.) New developments on the role of NMDA receptors in Alzheimer's Disease. *Curr Opin Neurobiol.* 22(3): 559–563

Salomone S., Caraci F. , Leggio G.M., Fedotova J. & Drago F. (2011.) New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol* 73(4): 504–517

Shah S., Reichman W. (2006.) Treatment of Alzheimer's disease across the spectrum of severity. *Clin Interv Aging* 1(2):131–142

## 17. Životopis

Bernardica Jurić je rođena 28.03.1991. u Zadru. Školovanje je započela 1997. u Osnovnoj školi Privlaka. Od 2005. do 2009. pohađala je Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru, opći smjer. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 2009. godine. Član je Studentske sekcije za neuroznanost.