

Suvremena farmakoterapija Alzheimerove bolesti

Plišić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:728465>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Plišić

Suvremena farmakoterapija Alzheimerove bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom prof. prim. dr. sc. Ninoslava Mimice, dr. med., IFAPA, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/24.

Kratice

AB - Alzheimerova bolest

ACE-R - Adenbrookov test (*Adenbrooke Cognitive Examination – Revised*)

AChE - Acetilkinesteraza

AChEi - Inhibitori acetilkinesteraze (eng. *Acetylcholinesterase inhibitors*)

ADAS-cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale

APOE - Apolipoprotein E

A β - Amiloid- β -peptid

A β ₁₋₄₂ - Amiloid

APP - Amiloid prekursor protein

CATIE-AD - Kliničko ispitivanje učinkovitosti intervencije antipsihoticima (*The Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness Alzheimer's Disease*)

CDT - Test crtanja sata (*Clock Drawing Test*)

CIBIC-plus - *Clintian's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input*

CMS - *Centers for Medicare and Medicaid Services*

CT - Kompjuterizirana tomografija (*Computed Tomography*)

CYP450 – citokrom P450

DZS - Državni zavod za statistiku

DWI - *Diffusion Weighted Imaging*, MRI sekvenca

EMA - Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*)

EOAD - Alzheimerova bolest s ranim početkom (eng. *Early Onset Alzheimer's Disease*)

FDA - Agencija za hranu i lijekove (*Food and drug agency*)

FLAIR - *Fluid attenuated inversion recovery*, sekvenca T2

fMRI - Funkcionalna magnetska rezonancija

HADS - Skala procjene hospitalne anksioznosti i depresije (*The Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HDRS - Hamiltonova skala ocjene depresije (*The Hamilton Depression Rating Scale*)

ITM - Indeks tjelesne mase

iADRS - Integrirana ocjenska skala Alzheimerove bolesti (*Integrated Alzheimer Disease Rating Scale*)

MADRS - Montgomery Asberg skala ocjene depresije (*The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)

MCI - Blagi kognitivni poremećaj (eng. *Mild cognitive impairment*)

MMSE - Mini mental test (*Mini-Mental State Examination*)

MoCA - Montrealska kognitivna procjena (*Montreal Cognitive Assesment*)

MRI - Magnetska rezonancija (*Magnetic Resonance Imaging*)

NMDA - N-metil-D-aspartat

NMDA-R - N-metil-D-aspartat receptori

NPI - eng. *Neuropsychiatric Inventory*

NPS - Neuropsihijatrijski simptomi (eng. *Neuropsychiatric Symptoms*)

PSEN-1 - Presenilin-1 gen

PSEN-2 - Presenilin-2 gen

p-tau₁₈₁ - Tau-protein fosforiliran na treoninu 181

RH - Republika Hrvatska

ROS - Reaktivni oblici kisika

SPECT - Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (*Single-photon Emissioned Computed Tomography*)

SIPPS - Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

t-tau - Tau-protein

YLD - Godine provedene s invaliditetom (eng. *Years Lived with Disability*)

Sadržaj

Sažetak	7
Summary	8
1. O Alzheimerovoj bolesti	1
1.1. Uvod	1
1.2. Etiologija i patofiziologija Alzheimerove bolesti	3
1.3. Epidemiologija Alzheimerove bolesti u svijetu i Hrvatskoj	5
1.4. Klinička slika.....	5
1.5. Dijagnostika	9
1.5.1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze prema DSM-5.....	10
1.5.2. Procjena stupnja neurokognitivnog oštećenja	11
1.5.3. Neuropsihologijsko testiranje.....	13
1.5.4. Opći i neurološki pregled	13
1.5.5. Laboratorijske pretrage	13
1.5.6. Neuroslikovne metode.....	14
1.5.7. Rana dijagnostika AB-a – biološki biljezi.....	15
2. Standardna farmakoterapija Alzheimerove bolesti	16
2.1. Inhibitori kolinesteraze (AChEi).....	17
2.1.1. Donepezil	18
2.1.2. Rivastigmin	19
2.1.3. Galantamin	20
2.2. N-metil-D-aspartat (NMDA)- antagonisti.....	21
2.2.1. Memantin	21
2.3. Antioksidansi.....	23
2.4. Medicinska hrana i dodaci prehrani	24
2.5. Ostali lijekovi korišteni u terapiji nekognitivnih simptoma Alzheimerove bolesti.....	26
2.5.1. Antidepresivi	26
2.5.2. Anksiolitici i sedativi – hipnotici	27
2.5.3. Stabilizatori raspoloženja	28
2.5.4. Antipsihotici	28
3. Inovativan pristup u liječenju Alzheimerove bolesti – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti	29
3.1. O monoklonskim protutijelima	29
3.2. Adukanumab	30
3.3. Lekanemab	31
3.4. Donanemab.....	32

4. Suvremeni pristup terapiji Alzheimerove bolesti – pristup skrbi za oboljele u Hrvatskoj i drugim zemljama.....	34
5. Postoji li mogućnost prevencije Alzheimerove bolesti?	38
6. Zaključak – što nam donosi budućnost u liječenju Alzheimerove bolesti?	39
7. Zahvale	42
8. Literatura	43
9. Životopis.....	50

Sažetak

Suvremena farmakoterapija Alzheimerove bolesti

Tea Plišić

Alzheimerova bolest (AB) je kronična, progresivna neurodegenerativna bolest te najčešći uzrok demencije (60-70 %). Bolest karakterizira polagan tijekom s konstantnim padom kognitivnih funkcija u vidu pažnje, jezika, socijalne spoznaje i prosudbe, psihomotorne brzine i drugih. Osim navedenih, s progresijom bolesti nastupaju i brojni drugi simptomi poput depresije, apatije, halucinacija, razdražljivosti, agresije i konfuzije koji znatno narušavaju obiteljsko, socijalno i profesionalno funkcioniranje oboljelih. U posljednjim desetljećima demencija poprima epidemijske razmjere te se predviđa kako će do 2050. godine u svijetu biti oboljelo 132 milijuna ljudi. Nekoliko je hipoteza o mogućem uzroku nastanka AB-a poput kolinergičke hipoteze, hipoteze amiloidne kaskade, tau hipoteze i brojnih drugih na kojima se zasnivaju mehanizmi djelovanja danas dostupnih lijekova. Današnja suvremena terapija Alzheimerove bolesti zasniva se na simptomatskom olakšavanju tegoba i produljenju kvalitete života u smislu očuvanja kognitivnih sposobnosti. Lijekovi koji se primjenjuju pripadaju skupini inhibitora acetilkolinesteraze i NMDA-antagonistima, a to su: takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin i memantin. Temelj njihove primjene zasniva se na patohistološki dokazanoj disfunkciji kolinergičkog sustava neurotransmisije i glutamatne ekstrasinaptičke transmisije putem NMDA receptora. Uz njih, dostupni su i brojni drugi lijekovi koji, personalizirano prema potrebama pacijenta, olakšavaju popratne simptome i komorbiditete u demenciji. To su antidepresivi, anksiolitici, hipnotici, antipsihotici i drugi. Važna novost u liječenju AB-a posljednjih godina je pojava lijekova koji modificiraju tijek bolesti a koji su nakon dva desetljeća prvi novoodobreni lijekovi za AB zasad prisutni na američkom tržištu. Njihov temeljni mehanizam djelovanja zasniva se na otapanju amiloidnih plakova, patološkog supstrata u AB-u koji dovodi do gubitka sinapsi i neurotoksičnosti. Za sad su široj javnosti poznati adukanumab, lekanemab i donanemab, a u fazi kliničkih ispitivanja i procedure odobrenja nalaze se i brojni drugi. Unatoč rezervi struke zbog zabrinjavajućih nuspojava i zasad nejasnih ishoda, pojava novih terapijskih opcija budi nadu u skori pronalazak etiološke terapije koja će uspješno interferirati s patofiziologijom same bolesti i značajno mijenjati tijek ove progresivne i, zasad, terminalne bolesti.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, antidementivi, farmakoterapija, inhibitori kolinesteraze, monoklonska protutijela

Summary

Contemporary pharmacotherapy of Alzheimer's disease

Tea Plišić

Alzheimer's disease (AD) is a chronic, progressive neurodegenerative disorder and the most common cause of dementia (60-70%). The disease is characterized by a gradual decline in cognitive functions such as attention span, language, social cognition and judgment, psychomotor speed, and others. In addition to these symptoms, as the disease progresses, numerous other symptoms such as depression, apathy, hallucinations, irritability, aggression, and confusion occur, significantly impairing the familial, social, and professional functioning of patients. In recent decades, dementia has reached epidemic proportions, and it is projected that by 2050, there will be 132 million people affected worldwide. There are several hypotheses about the possible causes of AD, including the cholinergic hypothesis, the amyloid cascade hypothesis, the tau hypothesis, and others, which form the basis for the mechanisms of action of currently available drugs. Modern therapy for Alzheimer's disease is based on symptomatic relief and prolongation of quality of life by preserving cognitive abilities. The drugs used belong to the group of acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists: tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine. Their application is based on histopathologically proven dysfunction of the cholinergic neurotransmission system and glutamate extrasynaptic transmission via NMDA receptors. In addition to these drugs, there are numerous others available that, personalized to the patient's needs, alleviate accompanying symptoms and comorbidities in dementia, such as antidepressants, anxiolytics, hypnotics, antipsychotics, and others. An important novelty in the treatment of AD in recent years is the emergence of disease-modifying drugs that are the first newly approved drugs for AD in two decades, currently available on the American market. Their primary mechanism of action is based on dissolving amyloid plaques, the pathological substrate in AD that leads to synapse loss and neurotoxicity. So far, known drugs include aducanumab, lecanemab, and donanemab, with numerous others in clinical trials and approval processes. Despite professional reservations due to concerning side effects and currently unclear outcomes, the emergence of new therapeutic options raises hope for the imminent discovery of an etiological therapy that will successfully interfere with the pathophysiology of the disease and significantly change the course of this progressive and currently terminal disease.

Key words: Alzheimer's disease, antidementives, pharmacotherapy, cholinesterase inhibitors, monoclonal antibodies

1. O Alzheimerovoj bolesti

1.1. Uvod

Alzheimerova bolest (AB) je kronična, progresivna neurodegenerativna bolest te najčešći uzrok demencije (F00 prema MKB-10, 6D80.0 prema MKB-11 klasifikaciji). Riječ je o bolesti podmuklog tijeka s mnoštvom različitih simptoma od kojih se najčešće kao prvi navodi oštećenje pamćenja s gubitkom informacija o događajima novijeg datuma. Bolest karakterizira polagan tijek s konstantnim padom kognitivnih funkcija u vidu pažnje, jezika, socijalne spoznaje i prosudbe, psihomotorne brzine i drugih. Osim navedenih, s progresijom bolesti nastupaju i brojni drugi simptomi poput depresije, apatije, halucinacija, razdražljivosti, agresije i konfuzije koji znatno narušavaju obiteljsko, socijalno i profesionalno funkcioniranje oboljelih (1). AB je bolest koja je prvi puta opisana 1906. godine od strane njemačkog psihijatra Aloisa Alzheimerera na temelju simptoma pacijentice Auguste Deter, koja je oboljela u 50-toj godini života od rapidnog gubitka pamćenja, deluzija, poremećaja spavanja i paranoidnog ponašanja. Posljednjih pet godina života je provela institucionalizirana u bolnici za psihički oboljele u Frankfurtu, a nakon njezine smrti i uvođenjem novih tehnologija u medicini pronađen je i prvi nasljedni uzrok njezine bolesti (mutacija na genu za presenilin-1 danas poznata kao moguć uzrok AB-a s ranim početkom) (2), iako recentnije istraživanje dovodi u pitanje valjanost ovog nalaza (3). S patohistološke strane bolest opisuju brojne promjene na moždanom tkivu, od kojih su najvažnije neurofibrilarni čvorovi te neuritički plakovi sastavljeni od abnormalno fosforiliranih tau proteina (4). Posljednjih godina je interes za AB značajno porastao, djelom iz razloga sve većeg starenja stanovništva kako Hrvatske tako i ostatka Europske unije uz dulji očekivani životni vijek i povećane potrebe za zaštitom i adekvatnom skrbi za pacijente starije životne dobi, a dijelom zbog pojave novih otkrića vezano uz potencijalnu terapiju bolesti odnosno novoregistriranih lijekova nakon dva desetljeća stagnacije u ponudi terapijskih opcija. Iz tih, ali i mnogih drugih razloga Alzheimerova demencija postaje središte interesa brojnih javnozdravstvenih kampanja na globalnoj i nacionalnoj razini.

SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) ističe nekoliko značajnih činjenica o utjecaju demencije na globalno zdravlje (5):

1. Demencija je krovni naziv za više bolesti i stanja koje postepeno dovode do propasti kognicije čovjeka. Na AB otpada najveći postotak uzroka demencije (60 -70 %) , dok ostale uzroke čine vaskularna demencija, demencija Lewyijevih tjelešaca, frontotemporalna demencija i druge.
2. Studije pokazuju kako godišnje 9 milijuna ljudi razvija demenciju, od čega 60 % zahvaćenih živi u slabije razvijenim zemljama te tranzicijskim zemljama.
3. Dob je najznačajniji poznati rizik pojave demencije, ali je važno istaknuti kako razvoj demencije nije rezultat normalnog starenja. Također, demencija ne pogađa isključivo stariju populaciju jer do 9 % slučajeva otpada na demenciju s početkom prije 65. godine života odnosno demenciju s ranim početkom. Neka istraživanja su pokazala povezanost razvoja kognitivnih promjena sa stilom života odnosno fizičkom aktivnosti, pušenjem, ITM-om, (Indeks tjelesne mase), povećanim uživanjem alkohola i drugih koji potencijalno dovode do pojave patoloških stanja poput hipertenzije, razvoja dijabetesa tipa 2 i time povećanog cerebrovaskularnog i kardiovaskularnog rizika. Tu su i drugi potencijalno promjenjivi faktori poput depresije, socijalne izolacije, kognitivne neaktivnosti i drugih.
4. Demencija je važan uzrok invalidnosti, gubitka samostalnosti i ovisnosti o skrbi drugih osoba među odraslima, čime stvara značajan negativan utjecaj na život pacijenta, njegove obitelji i cijele zajednice. Demencija dovodi do 11,9 % uzroka godina provedenih s invalidnošću (YLD, eng. *Years Lived with Disability*).
5. Demencija dovodi do povećanog troška kako zdravstvenog sustava koji osigurava dijagnostiku, terapiju i njegu tako i socijalnog sustava i osobne financijske mogućnosti pacijenta i njegove obitelji.
6. Trenutno postoji jaz između potrebe za prevencijom, dijagnostikom i liječenjem naspram onoga što zdravstveni sustavi diljem svijeta mogu pružiti svojim pacijentima.
7. SZO i Svjetska banka predviđaju potrebu za čak 40 milijuna novozaposlenih u sustavu zdravstva i socijalne skrbi do 2030. godine kako bi skrb za oboljele ostala na zadovoljavajućoj razini.

1.2. Etiologija i patofiziologija Alzheimerove bolesti

AB je primarno neurodegenerativna bolest mozga zasad nepoznate etiologije, no s jasnim i patognomoničnim promjenama moždanog tkiva što se primarno odnosi na propadanje neurona hipokampalne regije, *locus coeruleus*-a i drugih te simetrično smanjenje moždane mase uz nalaz neurofibrilarnih čvorova i neuritičkih plakova u vidu nakupina amiloida. Obično je postupnog nastanka a traje prosječno 10-ak godina.

Bolest možemo podijeliti na sporadični oblik, koji obuhvaća najveći broj slučajeva, te obiteljski, koji obuhvaća pojavnost bolesti u određenim obiteljima uslijed primarno nasljednih faktora obrazloženih niže u tekstu. Još jedna podjela dijeli demenciju u AB-u na onu ranog početka (eng. *Early Onset Alzheimer's Disease*, EOAD) koja je obično težeg tijeka uz bržu deterioraciju i češće nasljednu etiologiju a zovemo je i Alzheimerova bolest tip 2, te „klasičnu“ senilnu demenciju odnosno Alzheimerovu demenciju tip 1 (6).

Bolest je zasad nepoznate etiologije, no nekoliko je uvriježenih hipoteza o mogućem uzroku nastanka AB-a poput kolinergičke hipoteze, hipoteze amiloidne kaskade, tau hipoteza i brojnih drugih na kojima se zasnivaju mehanizmi djelovanja danas dostupnih lijekova za liječenje AB-a (7). Kolinergičku hipotezu o mehanizmu nastanka AB-a prvi su predložili Sims i suradnici u radu objavljenom 1981. godine (8). Njihovo istraživanje je pokazalo da je razina sinteze neurotransmitora acetilkolina u neokorteksu pacijenata oboljelih od AB-a bila niža za 47 % naspram kontrola. Acetilkinolin je neurotransmitor smješten u sinaptičkoj pukotini koji nastaje sintezom iz acetil-koenzima A (acetyl-CoA) i kolina, a inaktivira ga enzim acetilkolinesteraza. Poznat je po svojoj ekscitatornoj ulozi u centralnom i perifernom živčanom sustavu međutim u središtu ispitivanja je i njegova neuromodulatorna uloga u plastičnosti hipokampalne regije mozga te međudjelovanje kolinergičke neurotransmisije s disfunkcijom u amiloid prekursor proteinu (APP).

Druga široko razmatrana teorija nastanka AB-a promatra taloženje beta amiloida, peptida izoliranih iz neuritičkih plakova, koje pokreće patološku kaskadu koja dovodi do tau fosforilacije i smrti neurona te posljedično gubitka sinaptičkih veza i oksidativnog oštećenja (9). U neurofibrilarnim čvorovima, koji su također jedan od patognomoničnih nalaza u AB-u, pronađene su nakupine agregiranog tau proteina. Fiziološka uloga tau proteina u stanici podrazumijeva stabilizaciju mikrotubula, dok je u AB-u tau abnormalno fosforiliran i agregiran u formaciji u kojoj gubi svoju ulogu (10).

Osim zbivanja na molekularnoj razini često se raspravlja i o mogućoj genskoj podlozi nastanka bolesti, posebice značajnim u obiteljskoj varijanti bolesti. Genetske mutacije koje se povezuju

s AB-om obuhvaćaju mutacije gena APP, preselinin-1 (PSEN1) i presenilin-2 (PSEN2) u obiteljima s autosomno dominantno naslijeđenim oblikom AB-a s ranim početkom bolesti (EOAD), što zahvaća manje od 5 % ukupno oboljelih (1).

Osim navedenih mutacija, istraživanja pokazuju kako polimorfizmi apolipoproteina E gena (APOE) predstavljaju snažan čimbenik rizika za nastanak AB-a. Pretpostavlja se kako E4 alel APOE gena ima značajnu ulogu u taloženju amiloid- β -peptida ($A\beta$), što govori u prilog hipotezi amiloidne kaskade (11). Istraživanja novijeg datuma definiraju E4 alel kao najznačajniji genetički faktor rizika za nastanak AB-a, kao i za raniji početak bolesti (12,13).

Većinu slučajeva AB-a, njih 95 %, čini sporadičan tip bolesti za čiji nastanak su vjerojatno zaslužni kombinacija utjecaja nasljeđa (nepromjenjivih čimbenika) i okolišno uvjetovanih (promjenjivih) čimbenika rizika poput hipertenzije, pretilosti, dijabetesa, pušenja i drugih (14). Iako etiologija nastanka bolesti nije u potpunosti razjašnjena, brojna istraživanja nastoje dokazati čimbenike rizika iz nasljeđa i okoliša koji mogu utjecati na razvoj bolesti. Navedeni čimbenici mogu povećati rizik za razvoj bolesti ili djelovati zaštitno u smislu smanjenja rizika za nastanak bolesti. Među potencijalnim rizičnim čimbenicima nalaze se kardiovaskularne bolesti, debljina, dijabetes tipa 2, dislipidemija, pušenje, stres, depresija, poremećaji spavanja i brojni drugi, dok se smatra kako viši stupanj obrazovanja, fizička aktivnost, kognitivna aktivnost, uključenost i zainteresiranost za društveni život, mediteranska prehrana s umjerenom konzumacijom alkohola i kofeina doprinose smanjenju rizika za nastanak AB-a. Pojedina istraživanja pokazuju povezanost između razvoja blagog kognitivnog poremećaja (eng. *Mild Cognitive Impairment*, MCI) i čimbenika rizika povezanih sa životnim stilom, a na koje se može utjecati, poput debljine, pušenja, hipertenzije i fizičke neaktivnosti (15).

Među čimbenicima rizika na koje se ne može utjecati smatra se kako je dob najznačajniji faktor rizika, budući je poznato kako većina pacijenata obolijeva nakon 65. godine života, te brojni drugi poput ženskog spola, traume glave s posljedicom oštećenja cirkulacije itd (16).

O mogućnosti prevencije AB-a i utjecaju rizičnih čimbenika više će biti rečeno u 5. poglavlju.

1.3. Epidemiologija Alzheimerove bolesti u svijetu i Hrvatskoj

Svjetska zdravstvena organizacija prepoznaje demenciju kao javnozdravstveni problem prema kojem treba usmjeriti javnozdravstvene akcije i donijeti nacionalne strategije za lakšu i efektivniju prevenciju, dijagnostiku i liječenje. Poznato je kako je AB upravo najčešći uzrok demencije na koje otpada 60-70 % uzroka demencije. U 2015. godini demencija je zahvaćala 47 milijuna ljudi diljem svijeta odnosno gotovo 5 % ukupne populacije starije životne dobi. Ta brojka je u stalnom porastu i očekuje se da će broj oboljelih porasti na 75 milijuna oboljelih u 2030. godini te na 132 milijuna oboljelih do 2050. godine. Procjenjuje se kako diljem svijeta godišnje gotovo 10 milijuna ljudi razvije simptome demencije (17).

Hrvatska istraživanja pokazuju kako 14 % starijih od 65 godina pokazuju znakove psihoorganskih promjena. No kako dijagnoza psihoorganskih promjena ne znači uvijek i kliničku sliku demencije nužno je dijagnostičkim postupcima pokušati razlučiti kognitivni poremećaj veći od očekivanog za dob od normalnih promjena prisutnih u starenju.

Blagi kognitivni poremećaj u gerijatrijskoj populaciji iznosi od 3 do 19 % i progredira u demenciju u 50 % starijih pacijenata tijekom 5 godina (18).

Prevalencija demencija (uključujući Alzheimerovu bolest) u RH u 2022. godini iznosi 820,1/100.000 stanovnika, odnosno 0,8 % ukupnog broja stanovništva, a prema procjeni Državnog zavoda za statistiku (DZS) za 2017. godinu). Za stanovništvo starije od 60 godina stopa prevalencije demencija iznosi 2.902,4/100.000, odnosno 2,9 % populacije ove dobi. Omjer učestalosti među spolovima podudara se s onim opisanim i u ostalim europskim zemljama (dvostruko veća stopa prevalencije kod žena) (19).

1.4. Klinička slika

Prezentacija bolesti varira od pacijenta do pacijenta te ovisi o stadiju i progresiji bolesti. Stadije (stupnjeve) AB-a možemo podijeliti na:

1. Pretkliničku fazu AB-a
2. Blagi kognitivni poremećaj uzrokovan AB-om
3. Blagi stadij AB-a
4. Umjereni stadij AB-a
5. Teški stadij AB-a.

1. Pretklinička faza AB-a i biomarkeri

Poznato je kako se AB razvija i do dva desetljeća prije pojave prvih kliničkih simptoma. U ovom stadiju na bolest se eventualno može posumnjati putem metoda slikovnih prikaza mozga koje mogu (a i ne moraju) pokazivati promjene specifične za AB poput amiloidnih plakova ili neurofibrilarnih čvorova, a učinjene su iz neke druge indikacije. U ovoj fazi bolesti kao dopunu dijagnostičkih kriterija razmatra se uključivanje biomarkera. Biomarkeri su fiziološki, biokemijski ili anatomske parametri koji su odraz specifičnih obilježja patofizioloških procesa povezanih s AB-om. Biomarkere dijelimo u dvije glavne skupine: biomarkere akumulacije beta amiloida i biomarkere neuralne degeneracije i ozljede neurona. Biomarkeri akumulacije beta amiloida indikativni su upravo za pretkliničku, asimptomatsku fazu bolesti, dok su biomarkeri neuralne degeneracije i ozljede neurona indikativni za fazu pojave kliničkih simptoma. Progresiju simptoma prati pogoršanje nalaza neurodegenerativnih biomarkera. U onih pacijenata koji ne zadovoljavaju kliničke kriterije za demenciju uzrokovanu AB-om prisutnost biomarkera može povećati sigurnost dijagnoze, no unatoč tome biomarkeri nisu u rutinskoj uporabi a njihova dostupnost varira u pojedinim dijagnostičkim centrima. Oni se najčešće stoga koriste u istraživanjima, kliničkim ispitivanjima i slično, a za samu dijagnozu AB-a potrebni su klinički i kognitivni kriteriji te potom neuropatološki dokazi (18).

2. Blagi kognitivni poremećaj uzrokovan AB-om

Blagi kognitivni poremećaj je prijelazno stanje između normalnog starenja i neurodegenerativnih promjena vezanih uz demenciju, i kao takav često „siva zona“ uz nejasnu granicu zdravog naspram patološkog što zahtijeva dobru kliničku prosudbu.

Stopa godišnje konverzije MCI-a u demenciju kreće se od 3 do 30 % što je važan podatak koji pokazuje kako neće svaki MCI napredovati prema demenciji, ali ih je potrebno pratiti zbog rizika od razvoja AB-a (18). Simptomi MCI-a uključuju blage promjene u pamćenju, posebice u mogućnosti upamćivanja novih podataka. Pacijenti se žale na zaboravljanje dogovora, sastanaka, krivu procjenu vremena potrebnog za obavljanje određenog zadatka ili otežano donošenje odluka (20).

3. Blagi stadij AB-a

AB se najčešće dijagnosticira upravo u ovome stadiju gdje simptomi postaju jasno izraženi i ometaju pacijentovo svakodnevno funkcioniranje. Neki od simptoma uključuju:

1. Gubitak pamćenja događaja novijeg datuma

Pacijenti teško uče i pamte nove podatke te zaboravljaju najprije recentne događaje, dok oni starijeg datuma i davno naučene radnje (tzv. *core memories*) ostaju očuvane.

2. Problem s izvršavanjem kompleksnih zadataka, problem procjene

Javljaju se teškoće u planiranju aktivnosti i radnih zadataka. Pacijenti se žale na lošu prosudbu, a apstraktno mišljenje im slabi.

3. Promjene ličnosti

Obitelji pacijenata ili sami pacijenti primjećuju promjene u svome ponašanju i funkcioniranju. Mogu se javiti depresivno raspoloženje, socijalna izolacija, pad motivacije i usamljenost te agresija.

4. Problemi organizacije i ekspresije misli

Pacijenti teško nalaze odgovarajuće riječi da opišu misao ili ideju.

5. Nesnalaženje u (dotad poznatom) prostoru

Jedan od najranijih znakova AB-a može biti sve teže snalaženje i pronalaženje dotad poznatog puta kući, na posao i slično. Moguće je i zametanje osobnih predmeta.

4. Umjereni stadij AB-a

Prijelaz iz jednog stadija bolesti u drugi često je polagan i postepen, a očituje se daljnjom progresijom simptoma uz pojavu novih. Pacijenti u ovoj fazi postaju sve manje samostalni i razvijaju izraženije promjene ponašanja koje često obuhvaćaju konfuziju, agitaciju i agresiju.

Neki od simptoma i znakova mogu biti:

1. Sve dublja i češća stanja zbunjenosti

Pacijenti gube pojam vremena, dana u tjednu, godišnjeg doba ili godine. Zamjenjuju članove obitelji međusobno ili ih ne prepoznaju uopće. U ovoj fazi uobičajena su „lutanja“ u kojima pacijenti traže sigurnost poznatih prostora i okruženja. Ukućanima postaje sve teže skrbiti za njih kako sve manje vremena pacijenti mogu provoditi bez nadzora, a ujedno i njega postaje sve kompleksnija i zahtjeva trajnu edukaciju njegovatelja.

2. Sve veći gubitak pamćenja

Zaboravljaju se osobni podaci poput adrese stanovanja, broja telefona ili čak vlastitog imena.

Pacijenti ponavljaju najdraže priče i anegdote iz mladosti kojih se još jasno sjećaju, a „rupe u pamćenju“ često nadopunjuju izmišljenim detaljima.

3. Potrebna im je pomoć u dnevnim aktivnostima

Javljaju se problemi poput odabira odjeće prikladne vremenskim uvjetima, što zahtijeva sve veći angažman obitelji ili njegovatelja. Pacijentima je potrebna asistencija u održavanju osobne higijene.

4. Značajne promjene u ličnosti i ponašanju

Nije neuobičajeno da u srednjem stadiju demencije pacijenti razviju sumnjičavost prema okolini i svojim bližnjima. Ovaj fenomen proizlazi iz njihove sve veće ovisnosti o drugima i sve rjeđim trenucima prisebnosti i samostalnosti iz čega proizlaze strah i frustracija. Ne treba zanemariti niti dodatne simptome koji često prate dijagnozu AB-a kao što su poremećaji spavanja, anksioznost, zablude, halucinacije i slično.

5. Teški stadij AB-a

U ovom kasnom i završnom stadiju bolesti svi postojeći simptomi i dalje napreduju i onemogućuju pacijentovo kretanje, kontinenciju, hranjenje, komunikaciju i brojne druge funkcije, ostavljajući pacijenta u potpunosti ovisnim o pomoći drugih.

Neki od karakteristika ove faze su:

1. Gubitak mogućnosti komunikacije

Pacijenti nisu u mogućnosti voditi razgovor ili govoriti uopće. Nekad izgovore koju riječ ili frazu.

2. Potrebna im je pomoć u svim dnevnim aktivnostima

Hranjenje, oblačenje, korištenje toaleta i održavanje osobne higijene više nisu samostalno mogući i zahtijevaju asistenciju.

3. Gubitak pokretljivosti

Neki se pacijenti u ovoj fazi ne mogu kretati bez pomoći kao niti samostalno sjediti ili držati glavu uspravnom. U završnom stadiju pacijenti gube mogućnost gutanja i kontrole sfinktera.

Neuropsihijatrijski simptomi AB-a

Nekad se smatralo kako neuropsihijatrijske simptome AB-a (eng. *Neuropsychiatric Symptoms*, NPS) razvijaju pacijenti tek u završnom, kasnom stadiju bolesti, no istraživanja pokazuju kako su oni nerijetko prisutni već u ranom stadiju ili prodromalnoj fazi bolesti kao što je MCI (21).

Neki od NPS-a izraženih u AB-u su:

1. Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja su jedni od najčešćih problema u osoba oboljelih od AB-a, gdje 25 do 50 % oboljelih javlja značajne probleme sa spavanjem dok gotovo 75 % javlja periode spavanja tijekom većeg dijela dana, što može biti problematično kako za samog pacijenta tako i za njegovu obitelj ili njegovatelje (22).

2. Agresija/agitacija

Agitacija i agresija su relativno čest bihevioralni simptom pacijenata s AB-om. Klinički signifikantna agitacija/agresija se javlja u otprilike 20 % pacijenata s demencijom zbrinutih u kućanstvima te gotovo 50 % onih zbrinutih u institucijama (23).

3. Depresija

Istraživanja pokazuju povezanost depresije i demencije, pri čemu pojedine teze idu u prilog depresiji kao rizičnom čimbeniku za kasniji razvoj demencije ili pak da je depresija rani simptom AB ako se pojavi unutar jedne godine prije pojave znakova demencije. Također se zna da depresija može biti emocionalna reakcija na nastalo kognitivno propadanje i svjesnost vlastite dijagnoze, dok kognitivne funkcije još to dopuštaju. Patohistološka podloga podrazumijeva atrofiju hipokampalne regije nastalu uslijed visokih razina glukokortikoida prisutnih u velikom depresivnom poremećaju ili izravno oštećenje mozga u starijih osoba putem vaskularne hipoteze (18).

4. Psihoza

Psihoze u oboljelih od AB-a nisu rijetke. Tretiraju se atipičnim antipsihoticima uz limitirane rezultate, a sama patofiziološka podloga psihoza u AB-u ostaje nejasna (24).

5. Apatija

Apatija je jedan od najčešćih simptoma oboljelih od AB-a. Definiira se kao smanjena motivacija u trajanju najmanje četiri tjedna udruženo s jednim od sljedećih čimbenika; reducirana kognitivna aktivnost usmjerena rješavanju problema, reducirano ka cilju usmjereno ponašanje (eng. *goal-orineted behaviour*), reduciran doživljaj i iskaz emocija (25).

1.5. Dijagnostika

Standardni dijagnostički pristup podrazumijeva uzimanje detaljne anamneze, bilježenje simptoma, uvid u postojanje prijašnjih ili trenutnih psihijatrijskih bolesti, uzimanje podataka od osobe koja je najbolje upoznata s pacijentovim problemima, laboratorijske nalaze, opći

somatski, neurološki, neurokognitivni i neuropsihološki pregled, slikovni prikaz mozga te analizu likvora. Za AB je karakterističan monosimptomatski i postepeni početak bolesti s blagim promjenama u kogniciji i pamćenju, dok se nagli početak bolesti može javiti pri jakom emocionalnom šoku poput promjene sredine, operativnom zahvatu ili kakvoj drugoj promjeni. Upravo zbog postepenog pojavljivanja simptomi u ranome stadiju mogu ostati neprepoznati i odgoditi postavljanje dijagnoze i početak terapije (18).

1.5.1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze prema DSM-5

Dijagnostički i statistički priručnik, 5. izdanje (DSM-5) mijenja stariji naziv kategorije „Delirij, Demencija, Amnestički i drugi Kognitivni poremećaji“ u kategoriju „Neurokognitivni poremećaji“ gdje se kao tri zasebna entiteta spominju Veliki kognitivni poremećaj (kao ekvivalent demenciju), Mali kognitivni poremećaj te Delirij.

Kriteriji za postavljanje dijagnoze Velikog kognitivnog poremećaja prema DSM-5:

- A) Postojanje dokaza o značajnom kognitivnom propadanju s prethodne razine funkcioniranja u jednoj ili više kognitivnih domeni (izvršne funkcije, pažnja, učenje i memorija, jezik, percepcija, socijalna kognicija) bazirano na:
 - 1. Zabrinutosti pacijenta, upućene osobe ili nadležnog liječnika
 - 2. Značajno odstupanje u kognitivnim funkcijama dokumentirano putem standardiziranog neuropsihološkog testiranja ili, u odsutnosti istog, drugog kliničkog alata
- B) Kognitivni deficit onemogućuje pacijentovu neovisnost u svakodnevnim aktivnostima (npr. potreba za asistencijom za kompleksne radnje svakodnevnog života poput plaćanja računa ili uzimanja propisanih lijekova)
- C) Kognitivni deficit se ne uklapa u kontekst delirija
- D) Kognitivni deficit nije moguće objasniti nekim drugim mentalnim poremećajem

Kriteriji za postavljanje dijagnoze Velikog kognitivnog poremećaja zbog AB-a prema DSM-5:
Vjerojatna dijagnoza AB ako je jedan ili oba kriterija zadovoljena, u suprotnom se razmatra
Moguća dijagnoza AB

- 1) Dokaz genetske mutacije kao podloge za nastanak AB-a prema obiteljskom stablu ili genetskom testiranju

2) Prisutna je svaka od sljedećih točki:

- A) Jasan dokaz pada funkcije memorije i učenja i najmanje jedne dodatne kognitivne domene (bazirano prema detaljnoj anamnezi ili neuropsihološkom testiranju)
- B) Progresivno i postepeno slabljenje kognicije, bez dosezanja platoa
- C) Nema dokaza o miješanoj etiologiji (npr. nema prisutnih drugih neurodegenerativnih ili cerebrovaskularnih bolesti ili druge neurološke, mentalne ili sistemne bolesti ili stanja koje doprinosi kognitivnom propadanju)

Diferencijalna dijagnoza obuhvaća i detekciju MCI-a sa sljedećim kriterijima (18) :

1. Prema relevantnim podacima (pacijent, obitelj) prisutna je deterioracija kognitivnih funkcija s obzirom na prethodno funkcioniranje pacijenta
2. Progresivno i postepeno slabljenje kognicije, bez dosezanja platoa
3. Nema dokaza o miješanoj etiologiji (npr. nema prisutnih drugih neurodegenerativnih ili cerebrovaskularnih bolesti ili druge neurološke, mentalne ili sistemne bolesti ili stanja koje doprinosi kognitivnom propadanju)
4. Kognitivni deficit nije moguće objasniti nekim drugim mentalnim poremećajem, cerebrovaskularnom bolešću, drugom neurodegenerativnom bolešću, efektom sredstva ovisnosti ili sistemnom bolešću

1.5.2. Procjena stupnja neurokognitivnog oštećenja

Za procjenu stupnja kognitivnog oštećenja u svakodnevnoj praksi primjenjuju se jednostavni standardizirani testovi, neuropsihološka i radiološka dijagnostika te drugi dijagnostički kriteriji. Najčešće se u rutinskom kognitivnom probiru koristi MMSE (*Mini - Mental State Examination*) validiran za stariju hrvatsku populaciju (> 45 godina života) kako bi se umanjio ograničavajući utjecaj dobi i stupnja obrazovanja.

MMSE je jednostavan test koji pomaže u utvrđivanju postojanja kognitivnog poremećaja, kao i za praćenje progresije demencije. Sastoji se od 10 zadataka za ispitivanje kognitivnih funkcija poput orijentacije, radnog i kratkotrajnog pamćenja, govora i vizuospacijalne funkcije-preslikavanja, a trajanje rješavanja testa iznosi pet i više minuta ovisno o težini oštećenja. Maksimalno moguć broj ostvarenih bodova je 30. Uobičajena granična vrijednost za dijagnozu kognitivnog poremećaja (MCI-a ili demencije) iznosi < 25 u osoba starijih od 65 godina ili < 27 u osoba mlađih od 65 godina. Nedostaci ovog testa su ograničenost testa na pojedine

kognitivne funkcije (pamćenje, pozornost, govor) dok neke nisu dovoljno ili uopće zastupljene (npr. vizuospacijalne funkcije) (18).

Za procjenu vaskularne demencije i nekih drugih oblika demencije poput demencije s početkom u mlađoj životnoj dobi češće se koristi test MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) zbog mogućnosti preciznije i ranije dijagnostike demencije. Prednosti su mu kratko trajanje, upute dostupne na hrvatskom jeziku, jednostavno provođenje i ispitivanje funkcija u kojima je MMSE nedostatan. Test se sastoji od zadataka koji ispituju vizuospacijalne i egzekutivne funkcije, imenovanje, odgođeno verbalno prisjećanje, pozornost, ponavljanje, fonemičku fluentnost, apstraktno mišljenje i orijentaciju. Maksimalan broj bodova je 30 pri čemu se 26 i više bodova smatra urednim nalazom (1,18).

Jedan od češće primjenjivanih testova u kliničkoj praksi je i Test crtanja sata (*Clock Drawing Test*, CDT) pri kojem ispitanik treba što točnije i preciznije nacrtati sat s kazaljka koje pokazuju zadano vrijeme. U ovom se testu ocjenjuju točnost nacrtanog brojčanika sata i točnost postavljanja kazaljki. Pokazana je dobra korelacije između CDT testa, rezultata dobivenog putem MMSE i evidentirane atrofije mozga na CT-u (1).

Adenbrookov kognitivni test (ACE-R) je nešto zahtjevniji test koji nadilazi nedostatke MMSE-a. Nešto je dužeg trajanja (oko 15 minuta) a maksimalan broj bodova iznosi 100. Sadrži sve komponente MMSE-a uz dodatne procjene govora, egzekutivnih i vizuoospacijalnih funkcija. Prednost je zasebno ocjenjivanje pojedinih kognitivnih funkcija kojima se dodjeljuje broj ostvarenih bodova čime se omogućuje širenje pregleda na specifične kognitivne domene (18). Za dijagnostiku neuropsihijatrijskih simptoma u AB koristi se validirani upitnik Neuropsihijatrijski inventar (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI). Pacijenti ili njihovi skrbnici ispunjavaju upitnik s ponuđenim odgovorima „Da“ i „Ne“ ovisno o tome jesu li u proteklom mjesecu primijetili neki od ponuđenih simptoma te brojčanom vrijednošću vrednuju ozbiljnost istih. Domene koje se ispituju su deluzije, halucinacije, agitacija/ agresija, depresija /disforija, anksioznost, ushićenje/ euforija, apatija/indiferentnost, disinhibicija, iritabilnost/labilnost, motorički poremećaji, poremećaji spavanja, apetit (21). Korist ispunjavanja ovog upitnika je u lakšoj i jednostavnijoj evaluaciji popratnih neuropsihijatrijskih simptoma i primjena ciljane, personalizirane terapije.

Za procjenu drugih češće prisutnih komorbiditeta poput depresije u upotrebi su validirani upitnici poput *The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *The Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) i *The Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (26).

1.5.3. Neuropsihologijsko testiranje

Neuropsihološka procjena osoba s demencijom iznimno je važan dio dijagnostičke obrade. Primjenom standardiziranih i visoko specijaliziranih testova dobivaju se objektivni i kvantitativni podaci o stanju kognicije pojedinca. Kognitivne funkcije koje se ispituju su: pamćenje i učenje, vizuospacijalne funkcije, jezik, praksija, izvršne funkcije, pozornost i brzina procesuiranja podataka.

1.5.4. Opći i neurološki pregled

U obradi pacijenta sa sumnjom na AB ili drugi oblik demencije potrebno je, osim detaljno uzete anamneze te ispunjavanja upitnika i testova, napraviti detaljan opći i neurološki pregled pacijenta kako bi se uočilo specifične ispade i prisutne patološke obrasce te time isključilo ili potvrdilo postojanje druge bolesti koja može imitirati simptome demencije.

Istraživanja pokazuju kako se neurološki znakovi dostupni pregledu češće javljaju u kasnijim stadijima AB-a te su neki od najčešće detektiranih simptoma u pacijenata oboljelih od AB-a patološki refleks njušenja i hvatanja, ekstrapiramidalni simptomi, mioklonus i tremor (27,28).

1.5.5. Laboratorijske pretrage

Laboratorijske pretrage pomažu liječnicima kako bi kod pacijenata sa sumnjom na demenciju isključili druge uzroke koji mogu imitirati simptome demencije ili mogu doprinijeti kognitivnoj disfunkciji. Također je važno razmotriti i provjeriti sve reverzibilne uzroke koji se mogu liječiti. Poznato je kako tiroidna disfunkcija i manjak vitamina B12 u starijih mogu uzrokovati neuropsihijatrijske simptome i kognitivnu dekompenzaciju. Uz manjak B12 veže se i hiperhomocisteinemija kao i uz oštećenje krvnih žila s povećanim cerebrovaskularnim rizikom. Ostale nalaze koje je uputno provesti je nalaz elektrolita (Na, K, Mg, P), GUK, željeza, urata, jetrene i bubrežne proba, pretragu urina te SE i CRP koji nas mogu uputiti na infektivnu ili autoimunu podlogu bolesti ili pak paraneoplastični sindrom (29).

U slučaju pojave kognitivnog propadanja u mlađoj životnoj dobi potrebno je proširiti obradu na infektivne uzroke poput HIV-a, sifilisa i borelioze te učiniti dodatnu imunološku obradu i određivanje metaboličkog profila i aktivnosti enzima u leukocitima.

1.5.6. Neuroslikovne metode

Neuroslikovne metode su uvelike pridonijele boljem shvaćanju mehanizama nastanka bolesti kao i lakšem postavljanju dijagnoze u slučaju AB-a, Parkinsonove bolesti i frontotemporalne demencije. Neuroslikovne dijagnostičke metode poput magnetske rezonancije (MR) i kompjuterizirane tomografije (CT) rutinski se izvode u procjeni oboljelih. Iako se strukturalni prikaz (eng. *neuroimaging*) mozga tradicionalno koristi kako bi se razlučila potencijalno reverzibilna stanja poput subduralnog hematoma, tumora na mozgu, hidrocefalusa ili vaskularne demencije kao potencijalnog uzroka simptoma u osoba sa sumnjom na demenciju, slikovnim prikazima možemo dokazati i anatomske promjene specifične za AB. Makroskopski nalaz patohistoloških promjena povezanih s AB-om je atrofija povezana s gubitkom neurona. Iz ovog razloga, *neuroimaging* mozga u regijama ponajprije zahvaćenima promjenama vezanim uz AB poput anteromedijalnog temporalnog režnja, posebice hipokampusa, entorinalnog korteksa i amigdale koristi se u dokazivanju i razlučivanju AB-a od drugih patoloških stanja (30). Potencijal neuroslikovnih metoda kao oruđa za rano otkrivanje bolesti zasniva se na činjenici da se promjene u mozgu poput metabolizma analoga glukoze u moždanom tkivu, regionalnog cerebralnog protoka, depozicije amiloida te promjene u koncentraciji dopaminskih transportera detektabilne mnogo prije nastupa morfoloških promjena. Najčešće primjenjivana tehnika za istraživanje neurodegenerativnih promjena *in vivo* je strukturalna magnetna rezonancija koja omogućuje procjenu atrofičnih promjena mozga. Funkcionalna magnetna rezonancija (fMRI) bilježi moždanu aktivnost tijekom kognitivne aktivnosti, motoričkih ili senzoričkih zadataka te mjeri protok krvi i razinu kisika u krvi. Standardni protokol za rano otkrivanje demencije putem fMRI trebao bi uključivati T1 mjerenu sekvenciju, koronarnu ili aksijalnu FLAIR (eng. *fluid attenuated inversion recovery*) sekvenciju te tehnike difuzije (eng. *Diffusion Weighted Imaging*, DWI) (18). Dijagnostičke mogućnosti CT-a naspram MR-a u otkrivanju promjena povezanih s kognitivnim oštećenjem su oskudne, no CT kao jednostavna i dostupna metoda čini prvu liniju dijagnostike izrazito korisne pri razlučivanju potencijalno reverzibilnih uzroka demencije poput intrakranijskih krvarenja i tumora (18,30).

Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT) i pozitronska emisijska tomografija (PET) koriste radiooznačene ligande za mjerenje perfuzije te metaboličkih i neurokemijskih procesa mjerenih *in vivo*. Od mogućih liganada koriste se npr. fluorodeoksiglukoza (FDG-PET) za mjerenje metabolizma glukoze u mozgu, ili ligandi za procjenu nakupljanja depozita beta amiloida i tau proteina. Iako su i SPECT i PET izrazito

korisni u diferencijalnoj dijagnozi demencija, pokazalo se kako PET ima nešto veću osjetljivost naspram SPECT-a zbog veće rezolucije PET kamera i specifičnih biološki korisnih izotopa (18).

1.5.7. Rana dijagnostika AB-a – biološki biljezi

Temeljna likvorska analiza može dati podatke o upalnim ili kroničnim infektivnim zbivanjima kao uzrocima kognitivnog oštećenja te nam omogućuje analizu specifičnih biomarkera.

Biološki biljeg (biomarker) je svaki mjerljiv spoj sa zadovoljavajuće visokom osjetljivošću i specifičnošću (idealno više od 85 %). Ideja iza korištenja biomarkera u kliničkoj praksi je što ranija dijagnostika bolesti budući se zna kako AB počinje i desetljećima prije pojave simptoma. Na taj način moglo bi se potencijalno utjecati na tijek bolesti među zahvaćenima ili spriječiti konverziju MCI-a u AB-u, što bi bila osnova djelovanja nekih budućih lijekova.

Cilj i svrha stoga je detektirati dovoljno pouzdane biomarkere za pojedinu bolest te omogućiti njihovu široko dostupnu i jeftinu analizu iz krvi ili cerebrospinalne tekućine.

Glavni biljezi koji se određuju u likvoru u svrhu postavljanja rane dijagnoze AB-a jesu amiloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$), ukupni tau-protein (t-tau) i tau-protein fosforiliran na treoninu 181 (p-tau₁₈₁).

Smatra se kako neravnoteža u proizvodnji i razgradnji $A\beta_{1-42}$ doprinosi nakupljanju senilnih plakova, dok su neurofibrilarni čvorovi sastavljeni od abnormalno agregiranog i fosforiliranog tau proteina. Koncentracija ukupnog t-tau u likvoru pacijenata s AB-om povećana je i do 300 %, a koncentracija $A\beta_{1-42}$ smanjena otprilike 40-50 % u usporedbi sa zdravom populacijom (18). Bez obzira na patognomoničnu pojavnost u likvoru oboljelih od AB-a, ovi biljezi se rutinski ne određuju u svih oboljelih niti se široko koriste kao rani biljeg bolesti ili probir među asimptomatskim pacijentima nositeljima mutacije povezane s EOAD-om zbog cijene te činjenice da odstupanja u koncentracijama navedenih spojeva postoje i pri brojnim drugim oboljenjima.

Primjerice, t-tau u likvoru odražava stupanj cjelokupne degeneracije neurona pa je samim time povišen u stanjima kao što su moždani udar, meningoencefalitis i Creutzfeldt-Jakobova bolest. S druge strane, p-tau₁₈₁ je specifičniji jer odražava stupanj fosforiliranosti tau-proteina zbog patološkog procesa karakterističnog za AB. $A\beta_{1-42}$ kao rani biljeg ne pokazuje dovoljno visoku specifičnost te se pojavljuje u sniženim koncentracijama u stanjima kao što su vaskularna demencija, frontotemporalna demencija, amiotrofična lateralna skleroza i slično (18,31).

Iz svega navedenog proizlazi zaključak kako postoji potreba za daljnjim istraživanjem potencijala biomarkera koji će u budućnosti uz visoku specifičnost i osjetljivost davati

moгуćnost rane dijagnoze i probira među nositeljima mutacije ili onima s izraženim simptomima blagog kognitivnog poremećaja. Za sada se u istraživačkoj i kliničkoj praksi koristi kombiniran pristup upotrebe biomarkera iz likvora, neuropsihologijskog testiranja, slikovnih prikaza magnetnom rezonancijom i pozitronskom emisijskom tomografijom.

Za lakše prepoznavanje promjena u svakodnevnom ponašanju koje upućuju na AB, Šimić, Mimica, Dajčić i Radoš (2007) prikazuju Deset ranih znakova Alzheimerove bolesti s primjerima:

1. Poremećaji pamćenja (npr. nedavni događaji se sve teže pamte)
2. Teškoće u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti (npr. kuhanje, pospremanje i održavanje osobne higijene)
3. Teškoće govora, čitanja i pisanja (npr. zaboravljanje riječi i nadomještanje neuobičajenim zamjenama, teško razumljive rečenice bez smisla)
4. Gubitak prostorne i vremenske orijentacije (npr. nemogućnost snalaženja na otprije poznatim mjestima, nepoimanje dana, mjeseca ili godine)
5. Pogrešne procjene i odluke (npr. odijevanje neprimjereno vremenskim uvjetima)
6. Poremećaj apstraktnog mišljenja (npr. nesnalaženje u novčanim poslovima, nemogućnost ispunjavanja formulara)
7. Učestalo gubljenje i zametanje stvari (npr. ostavljanje stvari na neuobičajenim mjestima)
8. Promjene raspoloženja i ponašanja (npr. neprimjereno plakanje i smijanje)
9. Promjena osobnosti (npr. pretjerana sumnjičavost, ustrašenost, ljubomora)
10. Gubitak interesa za socijalne aktivnosti (npr. osjećaj napuštenosti, osamljivanje, nezainteresiranost)

2. Standardna farmakoterapija Alzheimerove bolesti

Suvremeno standardno farmakološko liječenje kognitivnih oštećenja je simptomatsko i usmjereno na olakšavanje simptoma i odgađanje progresije bolesti. Za sada ne postoji etiološka terapija koja je u mogućnosti izliječiti pacijenta ili povratiti jednom izgubljene kognitivne funkcije, no posljednjih godina znanost istražuje lijekove koji modificiraju tijek bolesti a koji su nova nada za daljnje usporavanje tijeka propadanja neurona. Simptomatska farmakoterapija u liječenju AB-a obuhvaća dvije osnovne skupine lijekova: inhibitore acetilkolinesteraze (AChEi) i NMDA antagoniste, zajedničkim imenom naziva antidementivi.

Osim njih, a s obzirom na tijek bolesti i izražaj pojedinih simptoma, razmatra se uvođenje drugih skupina lijekova. Najčešće primjenjivani su oni iz skupine antidepresiva i to inhibitora ponovne pohrane serotonina, potom stabilizatora raspoloženja, anksiolitika, hipnotika te antipsihotika. Važno je istaknuti kako je potreban pojačan oprez pri polipragmaziji pacijenata starije životne dobi zbog učestalijih nuspojava i interakcija s drugim lijekovima (6).

Simptomatsko liječenje oboljelih od AB ima značajnu ulogu u terapiji iako ne mijenja tijek bolesti. Antidementivi znatno smanjuju pojavnost bihevioralnih i psihičkih simptoma, olakšavaju komunikaciju s pacijentom, omogućuju veću i dulju samostalnost što uvelike olakšava skrb njegovateljima te odgađa vrijeme do smještaja u ustanovu (18).

2.1. Inhibitori kolinesteraze (AChEi)

AChEi su skupina lijekova čiji se mehanizam djelovanja zasniva na smanjenju razgradnje neurotransmitera acetilkolina. Razvijeni su prema kolinergičkoj teoriji nastanka AB koja podrazumijeva selektivnu degeneraciju kolinergičkih neurona Meynertova područja što rezultira smanjenjem kolinergičke transmisije moždane kore i deterioracije kognitivnih funkcija (18). Prema kolinergičkoj teoriji, povećane razine $A\beta_{1-42}$ u neuritičkim plakovima mogu potaknuti kolinergičku disfunkciju (8,32). Ipak, treba reći kako je ishodište ove teorije u *post mortem* uočenom nalazu gubitka kolinergičkih markera u osoba oboljelih u AB, dok pojedina istraživanja pokazuju kako u ranim stadijima bolesti ili MCI-u nema značajnih odstupanja kolinergičke aktivnosti oboljelih naspram zdravih kontrola (33).

Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) i Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA) odobrile su četiri lijeka za liječenje AB iz ove skupine: takrin, donepezil, galantamin, rivastigmin te fiksnu kombinaciju donepezila i memantina. Takrin, rivastigmin i galantamin imaju odobrenu indikaciju za liječenje blagog do umjerenog oblika AB-a, a donepezil ima indikaciju za sve oblike bolesti. Takrin je danas dobrim dijelom izbačen iz kliničke prakse zbog hepatotoksičnosti (34,35).

2.1.1. Donepezil

Donepezil je lijek iz skupine AChEi razvijen 1983. godine u Japanu od strane *Eisai Company Limited* te 1996. godine dobiva odobrenje od FDA za upotrebu u blagom do umjerenom AB-u pod imenom *Aricept*, a 2010. godine dobiva odobrenje i za umjeren do teški AB.

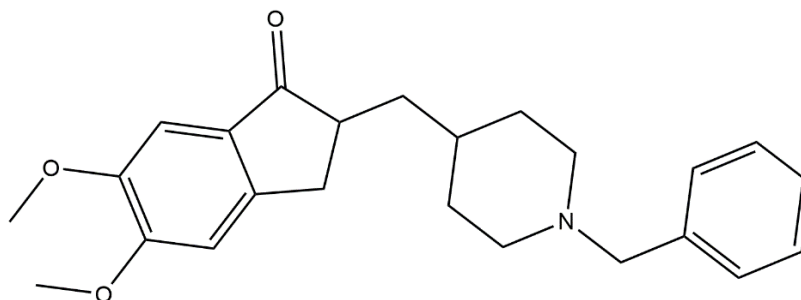
Donepezil, točnije donepezil hidroklorid (E2020 u farmakološkoj literaturi) je potentan lijek visoko selektivan za acetilkolinesterazu. U Hrvatskoj je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 5 ili 10 mg, a može ga se primijeniti i putem transdermalnog flastera ili oralne otopine.

Farmakodinamski učinak lijeka moguće je pratiti putem SPECT snimanja regionalnog cerebralnog protoka koje je značajno smanjeno s progresijom AB-a. Dokazano je kako pacijenti tretirani donepezilom pokazuju blago povećanje u regionalnom cerebralnom krvnom protoku nakon 14-65 tjedana terapije (36). Drugi način praćenja farmakodinamike lijeka i utjecaja na neuronalnu aktivnost moguć je putem PET-a uz mjerenje cerebralnog metabolizma glukoze. Funkcionalna aktivnost u četiri kortikalne regije mozga (desni parijetalni režanj, lijevi parijetalni režanj, desni frontalni režanj, lijevi frontalni režanj) pokazala je znatno bolje rezultate u pacijenata tretiranih donepezilom nakon 24 tjedna primjene naspram kontrola (37). Donepezil je formuliran u obliku tablete za oralno uzimanje. Može se uzimati zasebno ili u fiksnoj kombinaciji s memantinom. Vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon 3 do 5 sati. Stacionarna kinetika u plazmi postiže se nakon 2 do 3 tjedna uzimanja 5 do 10 mg lijeka dnevno. Ima dug poluživot od 60 do 90 sati, čineći ga povoljnim za doziranje jednom dnevno. Lijek se potentno veže za proteine plazme (> 95 %). Metabolizira se preko citokrom P oksidaza sustava (CYP450) s izraženim metabolizmom prvog prolaska (38).

Lijek se pokazao učinkovit u poboljšanju kognitivne funkcije u pacijenata s blagim do umjerenim AB-om. U randomiziranom, dvostruko slijepom pokusu na 818 pacijenata pokazalo se kako dnevna doza od 5 mg (ili 10 mg) donepezila naspram placeba daje bolje rezultate na ispitivanju kognitivnih sposobnosti putem standardiziranog *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog) upitnika i globalne evaluacije putem *Clintian's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input* (CIBIC plus) (39).

Ovaj lijek ima nekoliko farmakoloških svojstava u skladu s modulacijom različitih neurotransmitorskih sustava kao npr. alfa-1 adrenergičkih receptora, poboljšava neuronsku plastičnost, smanjuje proupalne citokine i poboljšava cerebralni krvotok. Također smanjuje razinu APP-a, modulira kolinergičke učinke i oksidativni stres (38,40).

Podnošljivost lijeka generalno se opisuje kao dobra. Najčešće nuspojave lijeka čine gastrointestinalne tegobe poput mučnine, povraćanja, mršavljenja, proljeva, češće izražene pri uzimanju većih doza. Od ostalih nuspojava uzimanja lijeka spominju se nesаница i problemi sa spavanjem, vrtoglavica, grčevi mišića, umor, uznemirenost (41,42).



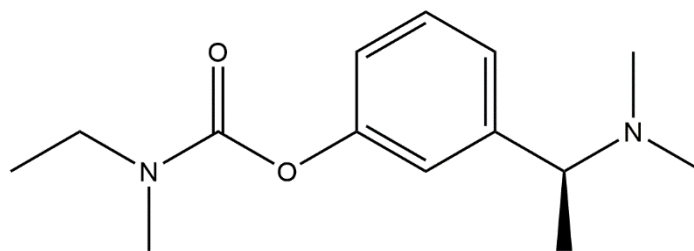
Slika 1. Donepezil

2.1.2. Rivastigmin

Rivastigmin je slabo reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze odobren 2000. godine za liječenje blagog do umjerenog AB-a. Dolazi u nekoliko oblika: u kapsulama (1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg ili 6 mg 2x dnevno), kao otopina za oralno uzimanje ili kao transdermalni flaster. Adsorpcija lijeka iz kapsule se odvija unutar jednog sata, a preko dermalnog flastera i manje. Vršnu koncentraciju u plazmi lijek postiže nakon 1.5 sata od primjene kapsule i 3 sata nakon aplikacije flastera. Lijek ima dobar prodor kroz krvno moždanu barijeru. Metabolizira se i izlučuje bubrezima, a za razliku od ostalih AChEi, jetreni citokrom P450 sustav nema značajnu ulogu u metabolizmu lijeka zbog njegove slabe mogućnosti vezanja na proteine plazme. Iz istog razloga nema značajne interakcije s drugim lijekovima (35).

Putem slikovnih metoda poput MR-a i PET-a dokazano je kako je liječenje blagog do umjerenog AB-a s rivastigminom tijekom 6 mjeseci dovelo do značajno veće metaboličke hipokampalne aktivnosti. Rezultat je bio u skladu s kliničkim nalazom usporavanja kognitivne deterioracije (43). Što se tiče bihevioralnih tegoba koje redovito prate progresiju AB-a i dovode do brojnih teškoća u skrbi za oboljele te ujedno brže potrebe za smještajem oboljele osobe u instituciju, terapija rivastigminom je pokazala dugoročnu stabilizaciju bihevioralnih simptoma (poput agresije, halucinacija, paranoidnih strahova) u pacijenata s blagim do umjerenim AB-om u periodu praćenja od dvije godine (44). Podnošljivost lijeka je generalno dobra, uz najčešće blage nuspojave ovisne o dozi i limitiranog trajanja. Kao i kod drugih AChEi, najčešće primijećene nuspojave uključuju one iz područja gastrointestinalnog sustava poput proljeva,

mučnine, povraćanja i anoreksije a rjeđe ostale nuspojave poput vrtoglavice, glavobolje, malaksalosti, pojačanog znojenja, somnolencije (41-43).

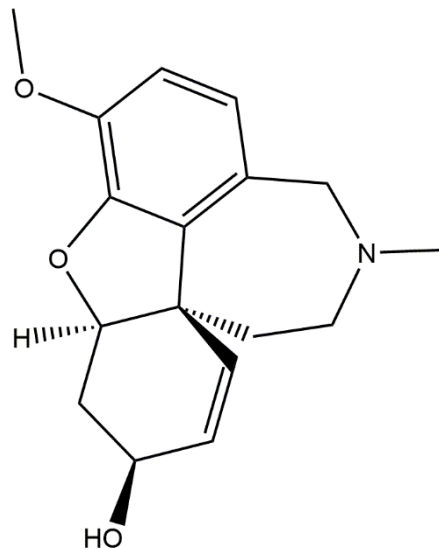


Slika 2. Rivastigmin

2.1.3. Galantamin

Galantamin, selektivni reverzibilni AChE inhibitor i alosterički modulator nikotinskih muskarinskih receptora, stavljen je na američko tržište u 2006. godini za simptomatsko liječenje blagog do umjerenog AB-a. Svojim djelovanjem povećava razinu acetilkolina i time potiče njegovu neuromodulatornu ulogu.

Lijek je dostupan u obliku oralnih kapsula (3-6 mg), oralno raspadajućih tableta i transdermalnih flastera a uzima se dvaput dnevno. Bioraspoloživost iznosi 80-100 %. Vršna koncentracija u plazmi postiže se sat vremena nakon uzimanja, a poluživot mu je oko 7 sati. Metabolizira se u jetri putem CYP450 sustava, a izlučuje preko bubrega (35). Istraživanja su pokazala kako terapija galantaminom poboljšava kognitivne funkcije i samostalnost pri izvršavanju svakodnevnih aktivnosti naspram placebo, izraženo ADAS-cog i CIBIC-plus skalom (45,46). Također, pojedina istraživanja pokazuju napredak bihevioralnih simptoma izraženih NPI skalom (agitacija, anksioznost, disinhibicija, nevoljni pokreti) (35). Zaključno, dugoročna terapija galantaminom usporava kognitivno propadanje i produljuje samostalnost oboljelih, odgađajući time prestanak samostalnosti i potrebu za smještajem pacijenata u ustanovu. Nuspojave su ovisne o dozi i, kao i ranije spomenuti AChEi, najčešće uključuju gastrointestinalne smetnje poput mučnine, povraćanja, proljeva i gubitka tjelesne težine (41,42).



Slika 3. Galantamin

2.2. N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti

NMDA antagonisti su skupina lijekova s brojnim terapijskim svrhama, no najčešće primjenjivani kao anestetici. Njihova uloga je blokada vezanja ekscitatornog neurotransmitera glutamata na NMDA receptore (NMDAR) u središnjem živčanom sustavu. Glutamatna transmisija i aktivacija sinaptičkih NMDAR ima važnu ulogu u preživljenju neurona i plastičnosti mozga, no pretjerana ekstrasinaptička NMDAR aktivnost dovodi do neurotoksičnosti i smrti kolinergičkih neurona, što je vjerojatno jedan od mehanizama u podlozi AB (47). Memantin je lijek s utjecajem na ekstrasinaptičku transmisiju bez utjecaja na sinaptičku stoga i bez ometanja aktivacije gena za preživljenje stanica.

2.2.1. Memantin

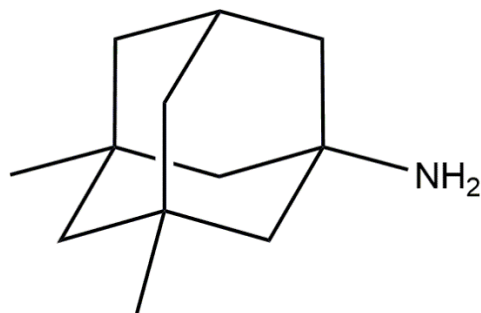
Memantin je nekompetitivni antagonist niskog afiniteta za NMDAR. Odobren je u SAD-u za liječenje umjerenog do teškog AB-a 2003. godine. Uzima se u obliku filmom obloženih tableta (U Hrvatskoj dostupne formulacije od 10 i 20 mg), kapsula s produljenim otpuštanjem ili oralne suspenzije (2-20 mg/mL). Ima dobru bioraspoloživost nakon oralnog uzimanja uz vršne koncentracije u plazmi nakon 3 do 7 sati uz poluživot od 60 do 80 sati. Ekstrahira se predominantno bubrezima, nepromijenjen. Jetreni CYP450 sustav nema značajnu ulogu u metabolizmu lijeka (48).

Brojna istraživanja na životinjama i kliničke studije na ljudima pokušale su objasniti kompleksnu ulogu memantina u patofiziološkim obrascima AB-a. Neuroprotektivna uloga memantina vjerojatno se može pripisati selektivnoj ekstrasinaptičkoj blokadi NMDAR.

Selektivna ekstrasinaptička blokada dovodi do inhibicije utoka Ca^{2+} u stanice i samim time blokadu aktivacije CDK5 signalnog puta uključenog u regulaciju tau fosforilacije. Smatra se kako taj proces dovodi i do snažnog neuronalnog oksidativnog stresa koji razara sinaptičke veze među neuronima i dovodi do gubitka memorije. Bez obzira na mehanizme kojima memantin interagira s patofiziološkim procesima u podlozi AB-a, lijek nema modulatornu ulogu na tijek bolesti već poput lijekova iz skupine AChEi, u konačnici djeluje simptomatski (49).

Što se tiče učinaka memantina, brojna su istraživanja proučavala njegov učinak kao monoterapija blagog do umjerenog AB-a, monoterapija umjerenog do teškog AB-a te kao dio dvojne terapije u kombinaciji s lijekom iz skupine AChEi donepezilom. Pokazalo se kako memantin u svim navedenim kombinacijama poboljšava ishode vezane uz kognitivni performans mjeren standardiziranim skalama te se stoga može uzimati u svim stadijima AB-a, iako u kasnijim stadijima i kao dio dualne terapije daje nešto bolje rezultate (50).

Najčešće nuspojave korištenja memantina su glavobolja, konstipacija i vrtoglavica, a među rjeđe nuspojave ubrajaju se konfuzija, halucinacije, kožni osip i alergijska reakcija (41,42).



Slika 4. Memantin

U prosincu 2014. FDA je odobrila lijek *Namzaric*, fiksnu kombinaciju lijeka koju čini 28 mg memantina i 10 mg donepezila namijenjenu za uporabu jednom dnevno za pacijente s umjerenim do teškim AB-om. Istraživanja su pokazala kako jedna kapsula s fiksnom kombinacijom lijekova iz dvije različite skupine nema negativnog utjecaja na bioraspoloživost

lijeka a smanjuje opterećenje pacijenata koji uzimaju brojne lijekove (tzv. *pill burden*) a koje je poznati faktor smanjenja suradnje (51).

2.3. Antioksidansi

Jedna od teorija nastanka AB-a opisuje oksidativni stres kao važan faktor u indukciji i aktivaciji signalnih puteva koji dovode do formiranja tipičnih patoloških supstrata u AB-u. Ova teorija naglašava važnost reaktivnih oblika kisika (eng. ROS) u oštećenju stanice dovodeći do oksidacije lipida, proteina i DNA. Osim patološke oksidacije i njezinih posljedica važnu ulogu igra i oslabljena antioksidativna obrana odgovorna za onesposobljavanje ROS-a.

Kad govorimo o oblicima ROS-a, literatura najčešće navodi spojeve poput hidrogen peroksida, hidroksilne skupine, alkoksilnih i peroksilnih radikala, dok u antioksidanse ubrajamo glutation, karotenoide, askorbinsku kiselinu i druge. U trenucima kada nakupljanje ROS-a nadvlada kompenzacijsku moć antioksidansa nastaje disbalans koji postepeno dovodi do stvaranja toksičnih tvari poput raznih alkohola, peroksida, ketona i oksidativne modifikacije jezgrine i mitohondrijske DNA (52). Patološki supstrati ovih reakcija, poput npr. F2-izoprospana, malondialdehida, peroksinitrita, glikoliziranog tau proteina dokazani su u povećanim koncentracijama u mozgu i cerebrospinalnoj tekućini oboljelih od AB u usporedbi sa zdravim kontrolama. Ovi rezultati pobudili su nadu u identifikaciju novih, visokospecifičnih i osjetljivih biomarkera neurodegeneracije, međutim potrebna su daljnja istraživanja koja će jasnije definirati uzročno posljedičnu vezu oksidativnih procesa u AB-u (53–55).

S druge strane, rezultati navedenih i brojnih drugih istraživanja potakli su ispitivanje učinka antioksidansa kao terapijske i preventivne metode u AB-u. Među istaknutim antioksidansima navode se vitamini A i C, ginko biloba, melatonin, ubikvinon, estrogen i selegilin. Većina ovih tvari pokazala je u određenoj mjeri pozitivan ishod na životinjskim modelima u smislu neuroprotekcije ili smanjenja amiloidnih plakova, međutim klinička istraživanja terapije antioksidansima u ljudi nisu dala jednoznačne i jasne rezultate, stoga su potrebna daljnja istraživanja uloge oksidativnog procesa u AB-u i primjene antioksidansa u terapiji AB-a (56).

2.4. Medicinska hrana i dodaci prehrani

Prema FDA, postoje 4 kriterija za medicinsku hranu:

1. Riječ je o posebno formuliranom proizvodu namijenjenom za prehranu pacijenata oralno ili parenteralno.
2. Namijenjena je za pacijente koji zbog karakteristika svoje kronične bolesti ili stanja imaju posebne potrebe vezane uz prehranu ili određena ograničenja te se samo modifikacijom svakodnevne pacijentove prehrane ne postiže zadovoljavajući nutritivni učinak.
3. Osigurava određene nutrijente specifične za određenu bolest/stanje.
4. Namijenjena je za uzimanje pod liječničkim nadzorom.

Važno je istaknuti kako FDA (kao i druge agencije za nadzor lijekova) provode značajno manje strogu kontrolu proizvoda iz kategorije medicinske hrane nego npr. lijekova za određenu bolest u smislu kliničkih ispitivanja. Također, proizvodi koje nazivamo suplementi odnosno dodaci prehrani, nisu u svojoj namjeni i korištenju regulirani od strane FDA i drugih agencija te su namijenjeni za zdravu populaciju, a ne za oboljele kao dodatna terapijska metoda. Unatoč rečenomu, postoji nekoliko formulacija medicinske hrane registrirane u SAD-u za koje se smatra da imaju blagodatni učinak za pacijente oboljele od AB-a, a to su *Axona*, *CerefolinNAC* i *Souvenaid*. U podlozi *Axone*, hrane na bazi kaprilne kiseline i glicerina, je opažanje kako u AB-u postoji moždana hipoperfuzija sa smanjenom mogućnosti iskorištavanja glukoze. Ova hrana, dakle, pruža mozgu alternativni izvor energije putem metaboliziranja triglicerida u ketone. Primjenjuje se jedanput dnevno, oralno u obliku praha koji se dodaje vodi ili hrani. Istraživanja su pokazala značajan napredak na ADAS-cog skali pacijenata s nenasljednim oblikom AB-a u blagom do umjerenom stadiju bolesti (57). U podlozi hrane naziva *Souvenaid* je opažanje gubitka sinapsi u oboljelih od AB-a, stoga ova hrana sadrži brojne tvari poput uridin monofosfata, fosfolipida, kolina i omega 3 masnih kiselina za koje se smatra da igraju važnu ulogu u formiranju sinapsi. Istraživanja nisu pokazala napredovanje pacijenata na ADAS-cog skali naspram rezultata prije uzimanja hrane, no pokazali su poboljšanje u pojedinim kognitivnim ispitivanjima i subjektivnom dojmu (58).

CerefolinNAC je sastavljen od vitamina B12 i N-acetilcisteina. U podlozi primjene je teorija o manjkavom metabolizmu homocisteina (ovisnom o vitaminu B12) u poremećajima pamćenja.

Istraživanja nisu pružila snažne dokaze o benefitima primjene ove hrane te se povoljni rezultati zasnivaju na pojedinačnim prikazima (eng. *case studies*) (57).

Mediteranska dijeta je varijanta uravnotežene prehrane koja se zasniva na svježem voću i povrću, maslinovu ulju kao izvoru masti, mliječnim proizvodima, ribi i mesu u umjerenim količinama uz vrlo male količine crvenog mesa. Iako nije medicinska hrana, može se reći da slijedi pojedine kriterije iz ranije navedenih kriterija za medicinsku hranu od strane FDA a još važnije, kako postoje dokazi povoljnih učinaka ovog dijetnog režima na zdravlje. Neki od njih uključuju smanjenje kardiovaskularnih rizika i razvoja dijabetesa te bolesti srca i krvnih žila, ali i incidencije AB-a. Istraživanje na 2000 ljudi starijih od 65 godina tijekom četverogodišnjeg praćenja pokazalo je 40 % manji rizik oboljenja od AB u onih koji su prakticirali mediteransku dijetu. Isto tako, među onima zahvaćenima MCI-jem, pokazala se smanjena konverzija u AB (59).

Od dodataka prehrani u oboljelih od AB-a, literatura navodi kao one češće korištene omega-3 masne kiseline, kofein i kurkumin. Slično kao i za medicinsku hranu, najviše podataka o učinku i mehanizmu djelovanja ovih spojeva zasniva se na podacima dobivenim iz istraživanja provedenim na animalnim modelima, transgeničnim miševima. Tako je za kofein u količini od 500 mg ili 5 do 6 šalica kave dnevno dokazan antioksidativni učinak uz smanjenje proizvodnje i akumulacije A β , smanjenje fosforilacije tau inducirane kolesterolom te proizvodnje ROS-a inducirane kolesterolom (60). Vrlo slične rezultate nalazimo i za kurkumin, za kojeg se pokazalo da posjeduje protuupalna, antioksidativna i neuroprotektivna svojstva u transgeničkih miševa međutim bez jasnih i nedvosmislenih nalaza u ljudi (61). Važne informacije koje nedostaju vezano uz moguću uporabu ovih spojeva, osim jasnih činjenica o učinku na simptome ili tijek bolesti, su bioraspoloživost, podnošljivost i nuspojave u osoba starije životne dobi i dugoročan učinak na zdravlje. Možemo zaključiti kako zasad nedostaju pouzdane informacije koje bismo morali ponuditi pacijentima ako razmatramo propisati ove dodatke prehrani.

2.5. Ostali lijekovi korišteni u terapiji nekognitivnih simptoma Alzheimerove bolesti

Dodatna farmakoterapija primjenjuje se u oboljelih od AB-a kako bi pacijentima (ali i njegovateljima) olakšalo bihevioralne i psihičke simptome koji nerijetko prate progresiju bolesti. Mišljenje oko dodatne farmakoterapije nije uniformno već se nastoji individualnim pristupom u sklopu skrbi usmjerene osobi procijeniti benefite dodatnih terapijskih opcija.

U pravilu se prednost daje nefarmakološkim metodama liječenja u kojima se nastoji osigurati mirno, sigurno, stabilno okruženje bez stresa u kojima pacijenti uživaju svoju rutinu koja će im znatno olakšati svakodnevno funkcioniranje, a njegovateljima (članovima obitelji) se preporuča psihoedukacija kako bi pacijentima mogli pružiti adekvatnu skrb koju nakon nekog vremena najčešće preuzimaju zdravstveni djelatnici u specijaliziranim ustanovama.

Farmakološki pristup se primjenjuje kad drugi pristupi postanu nedostatni i kad je primjena drugih lijekova nužna za sigurnost pacijenta i njegove okoline. Psihofarmakoterapija se započinje oprezno uz minimalne doze i postupnu titraciju sa svrhom kontrole smetnji u ponašanju i psihičkih simptoma, ali vodeći računa o nuspojavama i interakcijama s drugim lijekovima (18).

2.5.1. Antidepresivi

Ovu skupinu lijekova koristimo pri liječenju depresije u pacijenata oboljelih od AB-a, koja je relativno česta u ranim stadijima bolesti, ali i u ublažavanju razdražljivosti i agresivnog ponašanja u čijoj se podlozi nalazi neravnoteža serotoninskog sustava. Izuzetno je važno odabrati antidepresiv koji neće izazivati kolinergičke smetnje i ugroziti suradnju. Prvi izbor čini skupina inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i to citalopram, escitalopram i sertralin (1,18). Istraživanja o ishodima terapije SIPPS-ima za liječenje depresije u oboljelih od AB-a daju kontradiktorne rezultate s upitnim jasnim terapijskim benefitima za pacijente (62), no rezultati istraživanja učinka citaloprama u terapiji agitacije i psihoze u demenciji je pokazalo poboljšanje u mjerenim ishodima naspram placeba (63).

Unatoč dobrom sigurnosnom profilu SIPPS-a, potencijalne nuspojave uključuju mučninu i povraćanje, glavobolje, poremećaje spavanja, tremor i seksualnu disfunkciju (41).

2.5.2. Anksiolitici i sedativi – hipnotici

Anksiolitici (diazepam, alprazolam, lorazepam, oksazepam) su lijekovi koje je uputno izbjegavati zbog mogućeg pogoršanja psihičkog stanja pacijenata s AB-om. Indikacije za njihovu primjenu uključuju iznimnu agitaciju uz agresivno ponašanje, panični poremećaj, simptome sustezanja, a propisuju se i kratkotrajno za olakšavanje simptoma tjeskobe (18).

Nema zadovoljavajućih rezultata usporedbe benzodiazepina s placebom u liječenju bihevioralnih i psihičkih simptoma u pacijenata s AB-om (62). S druge strane, postoje brojne nuspojave poput dezorijentacije, vrtoglavice s padovima, smušenosti, respiratorne depresije, sindroma sustezanja i paradoksalne dezinhibicije i drugih koje dodatno ugrožavaju pacijenta (41). Jedan od češćih razloga posezanja za ovim lijekovima su problemi sa spavanjem. Mnogi pacijenti doživljavaju razne promjene u obrascu spavanja. Od problema s usnivanjem, spavanjem tijekom dana uz agitaciju i nemir u popodnevnim ili predvečernjim satima (eng. *sundowning*) do potpune zamjene obrasca budnosti i spavanja. *Alzheimer's Association* predlaže brojne nefarmakološke metode terapije poremećaja spavanja, a pribjegavanje farmakološkoj terapiji u neophodnim slučajevima (64).

Od nefarmakoloških metoda predloženo je:

1. Održavati ustaljen dnevni raspored aktivnosti poput hranjenja i odlaska na spavanje
2. Poticati fizičku aktivnost međutim ne do 4 h prije spavanja
3. Izbjegavati alkohol, kofein i nikotin
4. Adekvatno liječiti bol (ako je prisutna)
5. Izbjegavanje aplikacije inhibitora kolinesteraze netom prije spavanja
6. Osigurati ugodnu temperaturu i prozračenost prostorije u kojoj se spava
7. Ograničiti gledanje u ekran u fazi nesanice
8. Ne ostajati u krevetu ako usnivanje nije uspješno i ne provoditi vrijeme budnosti u krevetu – po principu „*krevet služi za spavanje*“

Također, potrebno je obratiti pozornosti na mogućnost utjecaja komorbiditeta pri poremećajima usnivanja poput depresije, sindroma nemirnih nogu ili apneje. Od farmakološke terapije dostupni su hipnotici poput zolpidema, atipični i klasični antipsihotici te eventualno triciklički antidepressivi i benzodiazepini uz oprez.

U SAD-u i brojnim drugim zemljama svijeta (ali ne EU), odobren je lijek *Belsomra*, antagonist oreksina, neurotransmitera uključenog u ciklus budnosti i spavanja. FDA je lijek odobrila za

liječenje nesаницe u oboljelih od blagog do umjerenog AB-a. Istraživanja su novijeg datuma i pokazuju brže usnivanje s dužim ukupnim vremenom spavanja uz dobar sigurnosni profil i kao najčešću nuspojavu somnolenciju. Potrebna su dodatna istraživanja i medicinska praksa radi manjkavih informacija o dugoročnoj sigurnosti i učincima na zdravlje (64,65).

2.5.3. Stabilizatori raspoloženja

Studije s valproičnom kiselinom i njenim derivatima nisu pokazale benefit za bihevioralne i psihičke smetnje pacijente s AB-om. Nekoliko istraživanja navodi povoljan učinak karbamazepina u tretiranju agitacije i generalno povoljnog kliničkog ishoda (62). Nuspojave karbamazepina uključuju hepatitis, poremećaje krvne slike te kognitivne simptome poput konfuzije i iritabilnosti (41).

2.5.4. Antipsihotici

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u liječenju psihotičnih poremećaja i simptoma poput slušnih i vidnih obmana osjetila, deluzija, ideja odnosa, paranoidnih i sumanutih ideja ali i za smirivanje i kontrolu razdražljivosti, emocionalne labilnosti, nemira i agresivnog ponašanja u oboljelih od AB-a (18). Primjena starijih antipsihotika prve generacije (poput haloperidola i promazina) danas je zadržana za uporabu izrazito nesuradljivih i agitiranih pacijenata i primjenjuju se parenteralno. Antipsihotici druge generacije (risperidon, olanzapin, kvetiapin, klozapin, aripiprazol) lijekovi su izbora u liječenju psihotičnih simptoma, a risperidon je jedini registriran za liječenje u osoba s AB-om (18,24).

Što se tiče učinkovitosti ovih lijekova, sistematski pregled meta analize koji objedinjuje rezultate 12 istraživačkih radova zaključuje kako nema dokaza učinkovitosti starijih antipsihotika u liječenju bihevioralnih simptoma oboljelih od AB-a, osim haloperidola u malim dozama, no ostaje upitno nadilazi li njegov učinak zabrinjavajuće nuspojave poput ekstrapiramidalnih simptoma i sedacije (66). Veće istraživanje, *The Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness- Alzheimer's Disease (CATIE-AD)* iz 2006.godine, je pratilo prekid terapije kao primarni ishod uslijed izostanka kliničkog efekta ili pojave nuspojava. Rezultati nisu pronašli značajnu razliku između vremena prekida terapije antipsihotika naspram placebo. Od korištenih lijekova najpovoljniji ishod u smislu vremena do izostanka učinka imao je risperidon te olanzapin, dok je vrijeme do prekida terapije zbog nuspojava favoriziralo

placebo. Istraživanje je zaključilo i kako je učinak svih ispitivanih lijekova blag do umjeren te da je učinak veći pri težoj kliničkoj slici (67).

Od potencijalnih nuspojava, antipsihotici starije generacije mogu dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma i nepovoljnog djelovanja na kognitivnu funkciju (41,62), dok noviji antipsihotici (često zvani i atipični antipsihotici) mogu dovesti do povećanja tjelesne mase, hiperlipidemije, povišenih razina glukoze te povećati rizik od cerebrovaskularnih bolesti (41).

3. Inovativan pristup u liječenju Alzheimerove bolesti – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti

3.1. O monoklonskim protutijelima

Sva dosad odobrena farmakoterapija za AB, kao i brojna *off label* primjena lijekova zajedno s desecima lijekova u fazi kliničkih ispitivanja trenutno se koriste za olakšavanje simptoma i usporavanje progresije bolesti. Od samih početaka liječenja AB-a želja je razviti lijek čiji će mehanizam djelovanja interferirati s patofiziologijom bolesti te promijeniti njezin tijek. Još ambicioznije – onemogućiti nastanak bolesti u genetski predisponiranih ili trajno zaustaviti progresiju od trenutka započinjanja terapije. Zadnji antidementiv odobren je početkom 2000-tih godina (memantin, 2003) te se od onda na tržištu nije pojavio perspektivan lijek koji bi znatno utjecao na ishod bolesti. U eri modernih lijekova u borbi protiv kroničnih, progresivnih bolesti velika se nada polaže u lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, koji bi u slučaju AB-a značili revolucionaran pomak sa simptomatske terapije prema učinku usporavanja bolesti zbog utjecaja na osnovne patološke promjene koje ista stvara u živčanom sustavu.

Prvi takav lijek bio je adukanumab, a odobren je od strane FDA 2021.godine. Riječ je o A β -usmjerenom monoklonskom protutijelu čiji inicijalan mehanizam djelovanja podrazumijeva prelazak krvno moždane barijere i uklanjanje amiloidnih plakova.

3.2. Adukanumab

Adukanumab je lijek koji je u lipnju 2021.godine dobio ubrzano odobrenje od strane FDA za ulazak u fazu 4. kliničkog ispitivanja na temelju rezultata istraživanja koja su predviđela njegovu kliničku vrijednost u smislu poboljšanja kognitivne funkcije na temelju dotad uočenog učinka smanjenja molekularnih i slikovnih znakova AB-a (68). Riječ je o „uvjetnom“ odobrenju lijeka koji zahtjeva reevaluaciju nakon daljnjih ispitivanja. Proizvođač je, u koordinaciji s FDA, osmislio dvije paralelne studije koje su obuhvaćale 3285 pacijenata u ranom stadiju AB-a koje su trebale trajati do 2022.godine. Međutim, studije su prekinute tijekom 2019.godine zbog predviđanja kako rezultati neće doseći primarne ciljeve. Naknadna analiza podataka pokazala je kako su pojedini ciljevi ipak bili zadovoljeni u jednoj od studija (68). Taj je događaj doveo do brojnih kontroverzi i debata oko povezanosti biomarkera i kliničkog učinka, načina na koji lijekovi dobivaju odobrenja i „uvjetna“ odobrenja, financijske isplativosti liječenja s nepoznatim ishodom i slično. Osim navedenog, postojao je problem sigurnosti te financijske isplativosti. Biogen, firma zaslužna za proizvodnju lijeka, je postavila godišnju cijenu terapije ovim lijekom po pacijentu na 56 000 dolara. Osim toga, terapija adukanumabom dovela je do oticanja mozga i intracerebralnih krvarenja u značajnom broju ispitanika tretiranih lijekom (engl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, ARIA) (69) , nakon čega je i uslijedila odluka od strane EMA-e i CMS-a (*Centers for Medicare and Medicaid Services*) koje nisu bile naklonjene upotrebi lijeka u kliničkoj praksi zbog izostanka jasnog kliničkog učinka te zbog pojave ovih nimalo bezazlenih nuspojava. Najčešća nuspojava, skraćenicom ARIA, obuhvaća edem mozga s efuzijom sulkusa ili intracerebralnim krvarenjem s depozitima hemosiderina. Mehanizam nastanka ovog fenomena nije u potpunosti jasan no smatra se kako uklanjanje A β plakova, koje je u osnovi mehanizma djelovanja lijeka, oštećuje krvne žile i dovodi do rizika od krvarenja (70). Svi su ovi događaji utišali kratkotrajno oduševljenje i nadu koju su gajile udruge oboljelih, ali i liječnici diljem svijeta te su brojne inicijative liječnika i pacijenata uputile pisma zabrinutosti oko događaja vezanih uz razvoj adukanumaba. Zasad prikupljeni rezultati govore da adukanumab dovodi do smanjenja taloženja A β -a ovisno o dozi no bez jasnog kliničkog efekta. Slično je i s akumulacijom tau, gdje adukanumab dovodi do sniženja p-tau ovisno o dozi u plazmi pacijenata uz značajan klinički efekt procijenjen putem validiranih kognitivnih upitnika koji ipak izostaje pri višim dozama lijeka (71). U tijeku su daljnja ispitivanja koja bi trebala dati rezultate vezano uz sve preostale nejasnoće oko djelovanja ovog lijeka, a očekuju se do 2026. godine.

3.3. Lekanemab

Lekanemab je drugi po redu lijek iz linije terapije koja modificira tijek bolesti, a koji je odobren ubrzanom postupkom od strane FDA nakon zadovoljavajućih rezultata kliničkih ispitivanja u smislu poboljšanja kognitivne funkcije u oboljelih od blagog stadija AB-a i MCI-a. Lijek je „tradicionalno“ odobrenje dobio u srpnju 2023. godine. Efikasnost lijeka dokazana je putem randomizirane kliničke studije u kojoj je sudjelovalo 856 pacijenata s blagim stadijem AB-a i MCI-a i dokazanim prisustvom beta amiloida. Nakon 79 tjedana od početka primjene, pacijenti koji su primali propisane doze lekanemaba imali su značajnu redukciju beta plakova u mozgu naspram placebo grupe (72). Razlika između adukanumaba i lekanemaba, iako su oba monoklonska protutijela usmjerena na A β , je u ciljanju različito agregiranih plakova, pri čemu lekanemab cilja A β protofibrile, dok je adukanumab usmjeren na visoko agregiran A β . Ostale karakteristike oba lijeka navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Usporedba adukanumaba i lekanemaba (prema podacima dostupnim na <https://www.pharmacytimes.com/view/a-dab-of-mab-lecanemab-aducanumab-vs-standard-of-care-treatment-for-alzheimer-disease>)

	Adukanumab (<i>Aduhelm</i>)	Lekanemab (<i>Leqembi</i>)
Mehanizam djelovanja	Imunoglobulin gamma1 (IgG1)	Imunoglobulin gamma1 (IgG1)
Doza	Titrirati do 10 mg/kg IV svaka 4 tjedna	10 mg/kg IV jednom svaka 2 tjedna
Najčešće nuspojave	ARIA, glavobolja	ARIA, reakcije povezane s primanjem infuzije, glavobolja
Odobrenje	Lipanj 2021. godine	Srpanj 2023. godine

U komparativnoj analizi efektivnosti adukanumaba, lekanemaba i donanemaba, prema rezultatima dobivenim na ADAS-cog skali, učinkovitost sva tri lijeka značajno je veća od placeba. No, s obzirom na placebo, sva tri lijeka ispitanici su znatno teže podnosili. Potrebna su dodatna istraživanja koja će dati detaljniji uvid u razlike među navedenim lijekovima (73).

3.4. Donanemab

Donanemab je, slično adukanumabu, također A β usmjereno monoklonsko protutijelo. Klinička ispitivanja njegove učinkovitosti i sigurnosti počela su 2013. godine, a rezultati faze 3 izloženi su u svibnju 2023. godine.

Među 1736 ispitanika s ranim stadijem AB-a i amiloidnom tau patologijom, donanemab je značajno klinički usporio progresiju kognitivnih ispada u usporedbi s placebom za 29 % nakon evaluacije od 76 tjedana. Primarni ishod mjeren je iADRS skalom (*Alzheimer Disease Rating Scale*) (74). Nuspojave lijeka prema ovom istraživanju uključuju mučninu, povraćanje, proljev, infekcije urinarnog trakta, cerebralne mikrohemoragije i promjene povezane s amiloidom (ARIA), uočene putem MRI-ja. Broj ispitanika s ARIA abnormalnostima bio je 38.9 %, naspram rezultata iz placebo grupe od 8 % (70,74).

Za razliku od adukanumaba i lekanemaba, donanemab još uvijek nije dobio odobrenje od strane FDA i odluka je odgođena na neodređeno do konačne odluke povjerenstva no pretpostavlja se kako će se ishod saznati tijekom 2024. godine. Razlog ovoj odluci nije poznat no smatra se kako je upravo opasnost od nuspojava (ARIA) dovela do potrebe za širom evaluacijom svih benefita naspram opasnosti uzimanja ovog lijeka.

Terapija monoklonskim protutijelima odlikuje se specifičnim nuspojavama koje uvelike zabrinjavaju dio znanstvene zajednice. Otkad su počela klinička ispitivanja primijetio se i razvio specifični entitet skraćenice ARIA koji označava patološki nalaz primijećen putem MRI snimke mozga koji se sastoji od fenomena poput mikrohematurija i edema mozga. Budući se mikrohematurija i edem obično detektiraju na različitim sekvencama i čini se da predstavljaju spektar abnormalnosti koje možda dijele zajedničku patofiziološku osnovu, predložena je sljedeća terminologija: ARIA-E odnosi se na promjene MR signala za koje se smatra da predstavljaju edem i povezane fenomene ekstravazacije tekućine, dok se ARIA-H odnosi na promjene MR signala koje se mogu pripisati promjenama povezanim s mikrohematurijom (75). Potpuna patofiziološka osnova ovog entiteta ostaje nejasna i informacije o njoj su oskudne budući nisu postignuti adekvatni animalni modeli za praćenje ovog fenomena međutim pretpostavlja se kako je moguće da uslijed uklanjanja amiloidnih plakova iz samog tkiva nastaje prolazno povećanje amiloida u vaskularnim prostorima te njihovo posljedično oštećenje. Također, još uvijek nema jasnih preporuka o zaustavljanju ili nastavku studije pri razvoju ovih nalaza i o učestalosti pojave spontanijih pojava iz ARIA domene.

Zaključno, možemo reći kako su monoklonska protutijela zaista nova nada u liječenju oboljelih od AB-a i MCI-a, najviše iz razloga što dvadeset godina nije bilo pomaka po pitanju novih lijekova za ovu tešku i progresivnu bolest čija incidencija u svijetu odavno preuzima epidemijske razmjere. Vijest o njihovom razvitku i pozitivnim rezultatima prvih ispitivanja dovela je do velikog oduševljenja kako znanstvenika i stručnjaka diljem svijeta tako i brojnih udruga oboljelih i njihovih obitelji, unijevši novu nadu u drukčiji tijek njihove bolesti. Međutim, kao i u mnogo drugih lijekova prije ovih, pokazalo se kako početno ushićenje nekad treba uzeti s rezervom jer rezultati kliničkih ispitivanja provedena *in vitro* i na animalnim modelima vrlo često ne odgovaraju kasnijim kliničkim pokazateljima u ljudi. Naravno, ti su ishodi otvorili brojna dodatna pitanja. Jedno od njih je jesu li dosadašnje teorije nastanka AB-i uistinu točne i potpune i je li uzročno posljedična veza na kojima se zasnivaju dobro postavljena. Jesu li amiloidni plakovi zaista patološki supstrat i ishodište neurotoksičnosti ili pak nusprodukt neke složenije patofiziološke pojave čiji detalji nam još uvijek nedostaju? Koji su dugoročni učinci na zdravlje prilikom uzimanja ove terapije? Kome je primijeniti i kako podnijeti financijski teret ovih skupih lijekova? Dok čekamo odgovore na ova pitanja koja će nam dati znanost u vremenu ispred nas, ono što brojni znanstvenici zaključuju je kako zdravstveni sustavi diljem svijeta nisu spremni na adaptaciju ovih lijekova na tržišta svojih zemalja. Postavlja se pitanje kome, kako i kad prepisati lijek koji mijenja tijek bolesti i tko će snositi trošak liječenja. Proizvođač predlaže što raniju uporabu ovih lijekova - u trenutku postavljanja dijagnoze blagog AB-a ili MCI-a ili presimptomatski u genetski opterećenih pojedinaca, međutim kako u Hrvatskoj tako je i u ostatku svijeta rana dijagnostika još uvijek problematična zbog cijene i dostupnosti reagensa dosad poznatih biomarkera. Trošak jedne godine liječenja po pacijentu iznosi više od 25 000 dolara. Koliki teret će snositi pacijent a koliki će pokriti zdravstveno osiguranje također je jedno pitanje koje treba riješiti. Tu je i pitanje pružanja ove terapije i pažljivog nadzora nad nimalo bezopasnim nuspojavama kojih treba biti svjestan svaki član u multidisciplinarnom timu. Dok se čeka (potencijalno) odobrenje lekanemaba u EU a i prije pojave brojnih drugih lijekova koji se trenutno nalaze u fazi kliničkog ispitivanja, bilo bi uputno pripremiti zdravstveni sustav i njegove korisnike na nadolazeće opcije i formulirati jasne smjernice.

4. Suvremeni pristup terapiji Alzheimerove bolesti – pristup skrbi za oboljele u Hrvatskoj i drugim zemljama

Demencija je prepoznata kao javnozdravstveni prioritet od strane SZO-a čime postoji potreba za formuliranjem jasnih strategija i smjernica za suočavanje s problemima koje demencija nosi. Prema dokumentu *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017-2025*, globalni akcijski plan u borbi protiv demencije zasniva se na sedam principa (5):

1. Zaštita ljudskih prava oboljelih od demencije
2. Osnaživanje i podrška oboljelima i njihovim pružateljima skrbi
3. Prakticiranje činjenica temeljenih na znanstvenim dokazima u formi prevencije, terapije i razvoja strategije u borbi protiv demencije
4. Multisektorska suradnja u javnozdravstvenom odgovoru na demenciju
5. Dostupnost univerzalnog zdravstvenog i socijalnog osiguranja oboljelima
6. Ravnopravnost u dostupnosti skrbi osjetljivim skupinama (osobe s invaliditetom, migranti i slično)
7. Usmjerenost na prevenciju, terapiju i njegu oboljelih.

Globalni akcijski plan u borbi protiv demencije pokriva nekoliko područja djelovanja i za svako od njih državama članicama daje specifične preporuke:

- Demencija kao javnozdravstveni prioritet:
Potrebno je razviti, osnažiti i implementirati nacionalnu strategiju u borbi protiv demencije, osigurati sredstva i radnu snagu za potrebe istog, osnovati odgovorno stručno tijelo pri ministarstvu zdravstva ili druge odgovorne institucije za nadzor i provedbu strategije.
- Podizanje svijesti o demenciji :
Potrebno je organizirati kampanje o podizanju svijesti o demenciji u suradnji s lokalnom zajednicom, udrugama oboljelih i njihovih njegovatelja, medijima i drugim relevantnim dionicima društva.
- Smanjenje rizika za oboljenje od demencije:
Potrebno je implementirati ciljeve borbe protiv demencije u druge javnozdravstvene kampanje koje zagovaraju promociju zdravog načina života.

- Dijagnostika, terapija, njega i podrška:
Potrebno je razviti jasnu mrežu pružanja cjelovite adekvatne skrbi za oboljele i njihove obitelji te raditi na stalnoj edukaciji i profesionalnom usavršavanju stručnog osoblja i samih njegovatelja.
- Podrška za njegovatelje:
Potrebno je aktivno uključiti njegovatelje u plan skrbi i donošenje odluka na temelju znanstvenih činjenica i u najbolju korist pojedinog pacijenta, što zahtijeva stručan kadar i izradu edukativnog materijala koji će potrebno znanje prenositi medicinskim laicima.
- Informacijski sustavi:
Potrebno je formirati registre oboljelih koji će biti dostupni na uvid dionicima zdravstvenog i socijalnog sustava u svrhu prikupljanja cjelovitih informacija o pacijentima i problemima s kojima se susreću a kako bi daljnja evaluacija kroz dobivene podatke bila moguća.
- Istraživanja i inovacije:
Potrebno je poticati investiranje u znanstvena istraživanja i inovacije iz područja demencije kako bi se osigurao kontinuiran razvoj dijagnostičkih, terapijskih i mogućnosti njege.

Među navedenim područjima djelovanja, zadani su i specifični globalni ciljevi:

1. 75 % država članica trebalo bi razviti nacionalnu strategiju za borbu protiv demencija do 2025. godine.
2. Sve članice bi trebale održati barem jednu javnozdravstvenu kampanju za podizanje svijesti o demenciji do 2025. godine.
3. Od svih država članica očekuje se dovršetak i evaluacija ciljeva iz Globalnog akcijskog plana za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti 2013-2020. godine
4. U najmanje 50 % država članica potrebno je pravovremeno dijagnosticirati 50 % pretpostavljene brojke ukupno oboljelih od demencije.
5. 75 % država članica treba osigurati podršku i program edukacije za njegovatelje i članove obitelji oboljelih do 2025. godine.
6. 50 % država članica treba prikupiti informacije o temeljnim indikatorima u borbi protiv demencije i redovito izvještavati o istima.
7. Broj objavljenih radova iz područja demencije potrebno je udvostručiti do 2025. godine.

Kao važan korak u borbi protiv demencija, u Hrvatskoj je na sjednici Sabora u studenome 2022. godine donesen dokument Strateški okvir razvoja mentalnog zdravlja do 2030. godine.

Svrha je donošenja Strateškog okvira razvoja mentalnog zdravlja do 2030. da se u skladu s već donesenim komplementarnim aktima strateškog planiranja iz drugih upravnih područja, posebice na području zaštite zdravlja, definiraju dugoročni ciljevi za unaprjeđenje postojećih i razvoj novih modela zaštite mentalnog zdravlja, kako bi se smanjila pojava mentalnih poremećaja i invaliditeta povezanih s njima te povećala dostupnost skrbi na cijelom teritoriju Republike Hrvatske. Temelji su kvalitetne skrbi podizanje svijesti o problemima mentalnog zdravlja, pravodobno otkrivanje mentalnih poremećaja te odgovarajuće liječenje i rehabilitacija. Dio kvalitetne skrbi rezultira potpunim oporavkom osoba s duševnim poremećajima i njihovim uključivanjem u zajednicu aktivnim sudjelovanjem u terapijskom procesu. Unaprjeđenje i zaštita mentalnog zdravlja bitni su za cjelokupnu društvenu zajednicu zbog podizanja kvalitete zdravlja građana što pridonosi osobnom zadovoljstvu, socijalnoj uključenosti i produktivnosti cijele zajednice. Time se smanjuju potrebe za zdravstvenom skrbi te se potiče ekonomski i društveni razvoj (76).

Stručnjaci iz Referentnog centra Ministarstva zdravstva RH za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi zalažu se za formiranje Akcijskog plana za demenciju te je u ožujku 2023. godine imenovano povjerenstvo za njegovu izradu pri Ministarstvu zdravstva RH. Predloženi strateški ciljevi Nacionalne strategije borbe protiv demencije su (77):

1. Demencija kao javnozdravstveni prioritet
2. Podizanje svijesti u javnosti i razvoj zajednice koja je prijateljski naklonjena osobama s demencijom
3. Rana dijagnoza, pravodobno liječenje Alzheimerove bolesti i drugih uzroka sindroma demencije
4. Kontinuiran razvoj skrbi u zajednici i socijalnih ustanova - pristup socijalnim uslugama za osobe s demencijom
5. Podrška i edukacija neformalnih njegovatelja
6. Razvoj informacijskih sustava (za edukaciju, sustav skrbi i praćenja)
7. Istraživanja na području Alzheimerove bolesti i inovativne tehnologije.

Stvaranje i implementacija nacionalne strategije za borbu protiv AB jedan je od glavnih ciljeva kojeg ističu brojne organizacije i udruge budući je prepoznato kako isključivo sistematičan i

jedinstven pristup oformljen od strane stručnjaka a usvojen od strane Ministarstva zdravstva i ostalih nadležnih ustanova može dovesti do ispunjavanja zadanih ciljeva i osiguravanja maksimalne moguće skrbi za oboljele i njihove obitelji. No, treba reći kako Hrvatska nije jedina članica EU koja nema svoju nacionalnu strategiju nego je ona u procesu stvaranja i u mnogim drugim zemljama. Ovdje bih istaknula pozitivan primjer susjedne nam Slovenije koja je prošle godine usvojila svoju već drugu po redu Nacionalnu strategiju za demenciju i postavila ambiciozne ciljeve koje će nastojati ostvariti do 2030. godine (78).

Što se tiče pristupa liječenju AB-a, na 3. hrvatskom kongresu o Alzheimerovoj bolesti 2006. godine prezentiran je Hrvatski algoritam za psihofarmakološku terapiju AB-a. Prema navedenom algoritmu, prvu liniju terapije za blagi do umjereni kognitivni deficit predstavlja donepezil, lijek iz skupine inhibitora acetilkolinesteraze. U slučaju slabog odgovora, idući korak je uvođenje rivastigmina ili galantamina. U slučaju umjerenog kognitivnog deficita preporuča se uvođenje i memantina, NMDA inhibitora. U slučaju teškog kognitivnog poremećaja prvu liniju terapije čini memantin sa ili bez dodatka donepezila ovisno o kliničkom odgovoru. Također se može razmotriti uvođenje rivastigmina ili galantamina (79).

U Republici Hrvatskoj struka već godinama nastoji istaknuti vrlo važan problem vezan uz farmakoterapiju AB-a, a to je dostupnost lijekova. Naime, prema Dopunskoj listi lijekova HZZO-a koja stupa na snagu od 1.6. ove godine, na listi se nalaze donepezil s cijenom doplate od najmanje 15,04 eura za pakiranje 28 x 10 mg te memantin cijene 9,46 eura za pakiranje 30 x 10 mg kao najniža cijena najmanje doze lijeka sve do 22,29 eura za pakiranje 28 x 20 mg lijeka. Na Osnovnoj listi lijekova ne nalazi se niti jedan lijek za liječenje demencije. Ove informacije su poražavajuće i dovode u pitanje mogućnost opskrbe oboljelih adekvatnom farmakoterapijom poznajući kupovnu moć pacijenata starije životne dobi u RH. Mimica i suradnici zaključuju kako se velik dio oboljelih unatoč dijagnozi i propisanoj terapiji ne liječi adekvatno uslijed visoke cijene ovih lijekova te da je potrebno hitno postavljanje odobrenih antidementiva na A listu HZZO-a kako bi terapija postala dostupnija (80). Prema podacima iz komparativnog izvještaja o skrbi o oboljelima od AB-a iz 2014. godine *Dementia in Europe Yearbook 2014*, sve države članice EU te nekoliko država pridruženih istraživanju imaju dostupan memantin, a zajedno s njim donepezil, rivastigmin i galantamin su dostupni u 27 od 30 država. U Hrvatskoj i Nizozemskoj dostupna su 2 od 3 AChEi. Zanimljiv je podatak kako je u Latviji dostupan samo jedan lijek iz prve generacije AChEi (81).

5. Postoji li mogućnost prevencije Alzheimerove bolesti?

Budući je AB progresivna neurodegenerativna bolest lošeg ishoda a zasad bez mogućnosti izlječenja ili zaustavljanja jednom započetog patofiziološkog procesa, logično je da se osim u razjašnjenje etiologije bolesti veliki naponi ulažu i u moguće preventivne mjere. Primarna prevencija gotovo je uvijek cilj javnozdravstvenih kampanja kako bi se podigla svijest o rizicima za nastanak bolesti na koje se može utjecati i svojim djelovanjem umanjiti mogućnost obolijevanja. Osim primarne, naponi se ulažu i na drugim razinama prevencije, gdje sekundarna prevencija nastoji razviti jednostavan, povoljan i široko dostupan dijagnostički alat koji će među ugroženima rano (prije pojave simptoma ili u najranijoj fazi bolesti) izdvojiti oboljele i usmjeriti ih na dostupne terapijske opcije, budući je poznato kako dosad poznata farmakoterapija najbolji odgovor daje upravo u najranijim fazama bolesti. To je pogotovo značajno za nove lijekove koji dolaze na tržište a pripadaju skupini lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i za koje se očekuje da će svojim interferiranjem s patofiziologijom bolesti u budućnosti mijenjati ishod bolesti. Tercijarna prevencija odnosi se na pružanje adekvatne, suvremene terapije prema smjernicama za liječenje te mogućnost rehabilitacije i njege koja u krajnjim stadijima bolesti preuzima i važniju ulogu od aktivnog liječenja jer pruža miran i dostojanstven život s ciljem što dužeg očuvanja kvalitete života i dužeg ostanka oboljelih u vlastitu domu. No, postavlja se pitanje postoji li mogućnost ciljanog vanjskog utjecaja na faktore koji imaju ulogu u nastanku AB-a, i koji su to uopće faktori? Prema velikom sistematskom pregledu iz 2020. godine koje je obuhvatilo rezultate 153 randomizirana klinička pokusa i 243 prospektivne studije, analizirani faktori se prema snazi dokaza mogu podijeliti u razinu A (velika snaga), razinu B (umjerena snaga) i razina C (mala snaga), a obuhvaćeno je 18 potencijalnih faktora rizika (82):

- ITM/kontrola tjelesne težine (razina dokaza A)
- Fizička aktivnost (razina dokaza B)
- Kognitivna aktivnost (razina dokaza A)
- Pušenje (razina dokaza B)
- Kvaliteta spavanja (razina dokaza B)
- Dijabetes (razina dokaza A)
- Cerebrovaskularna bolest (razina dokaza B)
- Trauma glave (razina dokaza A)
- Opća slabost u starijoj životnoj dobi (razina B)

- Krvni tlak (razina dokaza A)
- Depresija (razina dokaza A)
- Atrijska fibrilacija (razina dokaza B)
- Stres (razina dokaza A)
- Obrazovanje (razina dokaza A)
- Hiperhomocisteinemija (razina dokaza A)
- Vitamin C (razina dokaza B)
- Nadomjesna terapija estrogenom (razina dokaza B)
- Inhibitori kolinesteraze (razina dokaza B)

Prema rezultatima istraživanja, 18 navedenih faktora spada u klasu 1 preporučene intervencije uz 9 faktora s razinom dokaza A i 9 s razinom dokaza B (A – obrazovanje, kognitivna aktivnost, kontrola tjelesne težine, hiperhomocisteinemija, depresija, stres, dijabetes, ozljeda glave, hipertenzija i B – debljina u srednjoj životnoj dobi uz mršavljenje u kasnijoj dobi, fizička aktivnost, pušenje, kvaliteta spavanja, cerebrovaskularna bolest, opća slabost u starijoj životnoj dobi, atrijska fibrilacija i vitamin C). Dvije intervencije se ne preporučuju a to su nadomjesna terapija estrogenom u menopauzi i korištenje inhibitora acetilkolinesteraze u prevenciji AB-a. Prema dobivenim rezultatima možemo zaključiti da postoji benefit u provođenju intervencija iz područja razine dokaza A te da se rane intervencije trebaju zasnivati na podizanju svijesti o opasnostima povezanim s pretjeranom tjelesnom težinom i njenim komplikacijama poput nastanka dijabetesa i razvoja povećanog cerebrovaskularnog rizika, podizanju svijesti o utjecaju psihičkih poremećaja poput depresije koja neminovno igra veliku ulogu u kasnijoj pojavi demencije, također i stresa i sjedilačkog načina života koji često ide uz slabu fizičku aktivnost i druge nezdrave navike poput pušenja. Sve navedeno su faktori rizika na koje se može utjecati i prema kojima SZO preporuča zemljama članicama provođenje javnozdravstvenih intervencija.

5. Zaključak – što nam donosi budućnost u liječenju Alzheimerove bolesti?

U 21. stoljeću, nazvanom stoljećem uma, AB kao uzrok demencije prepoznat je kao jedan od vodećih javnozdravstvenih pitanja u svijetu. Osim svoje podmukle, postupne ali progresivne ćudi koja trajno i neminovno dovodi do narušenja zdravlja, ova bolest je zapravo mnogo više od zdravstvene tegobe zahvaćenog pojedinca. Ona je teret kojeg ne snosi samo oboljela osoba

već i čitava njegova zajednica. Pacijent obolio od AB-a s vremenom treba sve složeniju i opsežniju skrb koju čini multidisciplinarni tim stručnjaka - liječnik obiteljske medicine, psihijatar, neurolog, medicinska sestra/tehničar, socijalni radnik, njegovatelj, fizioterapeut, nutricionist, duhovnik... Sve su to neizostavni dionici zdravstvenog i socijalnog sustava koji, svatko u svome području stručnosti, zbrinjavaju određen dio tegoba pacijenta i njegove obitelji doprinoseći što boljoj kvaliteti života. Osim dobro umreženog sustava pružanja skrbi i visoko stručnog kadra, tu je i pitanje dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih opcija koja ovisi o nadležnim tijelima poput Ministarstvu zdravstva i HZZO-a i implementaciji preporuka SZO-a. Dijagnostički model zasniva se na kliničkoj slici (uz ispunjavanje određenih kriterija za postavljanje dijagnoze) i objedinjenoj analizi dosad poznatih biomarkera: analizi seruma i likvora, neuropsihologijskom testiranju, neurološkom pregledu, slikovnim pretragama mozga te pronalasku patognomoničnih promjena u SŽS-u. Postoji potreba za stvaranjem jasnog dijagnostičkog obrasca koji će osim kliničke imati i molekularnu i genetičku potvrdu bolesti te je potrebno uložiti napore kako bi takva dijagnostika bila što dostupnija u centrima koji se bave demencijom (18). Što se tiče dostupnosti farmakoterapije, u Hrvatskoj su trenutno registrirana tri antidementiva: dva inhibitora kolinesteraze (donepezil i rivastigmin) te NMDA - inhibitor memantin, no svi se nalaze na B listi lijekova HZZO-a i time čine financijski teret oboljelima dovodeći do situacije da velik dio njih ne prima propisanu terapiju (80). Do sada je 48 zemalja usvojilo planove za suočavanje s demencijom, od čega su 39 zemalja članice SZO-a. U Hrvatskoj je u 2023.godini imenovano stručno povjerenstvo za izradu Akcijskog plana za demenciju čime je ostvaren veliki korak da se i Hrvatska pridruži brojnim zemljama koje slijede ciljeve vlastito oformljene nacionalne strategije stvorene prema preporukama SZO-a. Najveća novost vezana uz farmakoterapiju Alzheimerove bolesti je svakako otkriće i pojava monoklonskih protutijela, pametnih lijekova usmjerenih na otapanje amiloidnih plakova. Ovi su lijekovi nakon duga dva desetljeća donijeli novu nadu pacijentima i njihovim obiteljima diljem svijeta koji s nestrpljenjem iščekuju ishode kliničkih ispitivanja. Unatoč trenutno opreznom stavu nadležne Europske agencije za lijekove zbog brojnih otvorenih pitanja, za pretpostaviti je kako smo ušli u novu eru liječenja AB-i, odnosno eru lijekova koji modificiraju tijek bolesti. Od njih se očekuje promjena dosad nepovoljnih ishoda putem interferencije s patofiziološkim obrascem nastanka bolesti, što se zasad čini kao ambiciozan cilj ali svakako ostvariv u suradnji sa znanstvenom zajednicom koja će nesumnjivo u bliskoj budućnosti doći na korak bliže otkriću etiologije i kompletne patofiziologije ove zastrašujuće ali beskrajno interesantne bolesti. Literatura predviđa kako će zaustavljanje epidemije AB-a ovisiti o nekoliko koraka; u pretkliničkoj fazi cilj će biti preventivnim mjerama utjecati na smanjenje

rizika za razvoj bolesti, identifikaciju i praćenje genetski predisponiranih pojedinaca te ciljanom anti-A β terapijom utjecati na patofiziologiju bolesti prije pojave prvih simptoma. Sve to, dakako, podrazumijeva formu i dostupnost visoko specifičnih i osjetljivih biomarkera u širokoj uporabi. Cilj primarne intervencije je odgoditi pojavu simptoma ili zaustaviti daljnju progresiju bolesti. Kasne intervencije za one s izraženim kognitivnim smetnjama u smislu ranog AB-a ili MCI-a bit će usmjerene na anti-A β terapiju, inhibitore kolinesteraze i NMDA inhibitore te drugu simptomatsku terapiju (83,84).

7. Zahvale

Željela bih prije svega zahvaliti prof. dr. sc. Ninoslavu Mimici na pomoći i savjetima za izradu ovog Diplomskog rada te svu pomoć i podršku u radu Studentske sekcije za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Također bih zahvalila svima koji su me pratili na mome putu studiranja - roditeljima, bratu, baki, Emi, Kety, Franu, grupi Ginekologija, Vantačićanima, Studentskoj sekciji za psihijatriju te Mislavu, Simoni i Adriani.

8. Literatura

1. Mimica N. Neurokognitivni poremećaji. U: Begić D. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2022. Str. 350-381.
2. Müller U, Winter P, Graeber MB. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):129-30.
3. Rupp C, Beyreuther K, Maurer K, Kins S. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease: revisited. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):869-72.
4. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(1):32-42.
5. WHO. [Internet]. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. WHO; 2017. [Pristupljeno 13.05.2024]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>
6. Mimica N, Kušan Jukić M. Alzheimerova bolest i druge demencije. U: Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Psihijatrija starije dobi. Zagreb: Medicinska naklada, 2022. Str. 27-45.
7. Mimica N. Organski duševni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str 82-102.
8. Sims NR, Bowen DM, Davison AN. [14C]acetylcholine synthesis and [14C]carbon dioxide production from [U-14C]glucose by tissue prisms from human neocortex. *Biochem J.*1981;196(3):867-76.
9. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.*1991;12(10):383-8.
10. Mandelkow EM, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol.* 1998;8(11):425-7.
11. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009;63(3):287-303.
12. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 2007;39(1):17-23.
13. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, i sur. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1996;39(1):62-70.

14. Edwards Iii GA, Gamez N, Escobedo G, Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:146.
15. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet.* 2014;383(9919):828-40.
16. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87-105.
17. WHO. [Internet]. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. WHO; 2015. [Pristupljeno 11.05. 2024]. Dostupno na http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf
18. Mimica N, Bogdanović N, Tomasović Mrčela N, Tomek-Roksandić S, Kušan Jukić M, Klepac N, i sur. Alzheimerova bolest – gerijatrijski gerontološko-javnozdravstveni prioritet. U: Tomek-Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije. Zagreb: Medicinska naklada, 2017; Str. 3-13.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Rezultati projekta EUROSTAT „Morbidity Statistics“- Podaci za Hrvatsku. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. [Pristupljeno 23. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/rezultati-projekta-eurostat-morbidity-statistics-podaci-za-hrvatsku/>
20. Mayo Clinic. [Internet]. Alzheimer's stages: How the disease progresses. Mayo Clinic Staff ;2023.[Pristupljeno 11.05. 2024]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-stages/art-20048448>
21. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, i sur. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(5):532-9.
22. David R, Zeitzer J, Friedman L, Noda A, O'Hara R, Robert P, i sur. Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(3):203-6.
23. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002;288(12):1475–83.
24. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, i sur. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(5):245-55.

25. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, i sur. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98-104.
26. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):349–58.
27. Burns A, Jacoby R, Levy R. Neurological signs in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1991;20(1):45-51.
28. Vöglein J, Franzmeier N, Morris JC, Dieterich M, McDade E, Simons M, i sur. Pattern and implications of neurological examination findings in autosomal dominant Alzheimer disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19(2):632-45.
29. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):263-93.
30. Kantarci K, Jack CR. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13(2):197-209.
31. Babić M, Svob Štrac D, Mück-Šeler D, Pivac N, Stanić G, Hof PR, i sur. Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croat Med J*. 2014;55(4):347-65.
32. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*. 2004;21(7):453-78.
33. Gilmor ML, Erickson JD, Varoqui H, Hersh LB, Bennett DA, Cochran EJ, i sur. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 1999;411(4):693-704.
34. Summers WK, Koehler AL, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Long-term hepatotoxicity of tacrine. *Lancet*. 1989;1(8640):729.
35. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacol*. 2021;190:108352.
36. Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nucl Med Commun*. 2000;21(1):37-41.
37. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, i ostali. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(2):169-77.

38. Dooley M, Lamb HM. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2000;16(3):199-226.
39. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, i ostali. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*.1999;318(7184):633-8.
40. Jacobson SA, Sabbagh MN. Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(10):1363-9.
41. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. Str. 45-48.
42. Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatr Danub*. 2009;21(1):108-13.
43. Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, i sur. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(3):223-30.
44. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol*. 1998;11(4):211-6.
45. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000;54(12):2261-8.
46. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(9):852-7.
47. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*. 2002;5(5):405-14.
48. Food and Drugs Administration. [Internet]. Namenda Tablets/ Oral Solution (memantine hydrochloride).FDA.[Pristupljeno 20.05.2024]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021627lbl.pdf
49. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, i sur. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40.
50. Tampi RR, Dyck CH van. Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(2):245-58.

51. Deardorff WJ, Grossberg GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3267-79.
52. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(22):7497-504.
53. Montine TJ, Markesbery WR, Morrow JD, Roberts LJ. Cerebrospinal fluid F2-isoprostane levels are increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1998;44(3):410-3.
54. Yan SD, Chen X, Schmidt AM, Brett J, Godman G, Zou YS, et al. Glycated tau protein in Alzheimer disease: a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7787-91.
55. Smith MA, Richey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 1997;17(8):2653-7.
56. Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:472932.
57. Thaipisuttikul P, Galvin JE. Use of medical foods and nutritional approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pract (Lond).* 2012;9(2):199-209.
58. Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Twisk JWR, Swinkels SHN, Scheltens P. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(8):720-4.
59. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006;59(6):912-21.
60. Prasanthi JRP, Dasari B, Marwarha G, Larson T, Chen X, Geiger JD, et al. Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(7):1212-20.
61. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci.* 2001;21(21):8370-7.
62. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ.* 2015;350:h369.
63. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(7):682-91.

64. Alzheimer's Association. [Internet]. Treatments for Sleep Changes. Alzheimer's Association. [Pristupljeno 24. 05 2024.]. Dostupno na: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/for-sleep-changes>
65. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(5):189-95.
66. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002852.
67. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, i sur. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006 ;355(15):1525-38.
68. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, i ostali. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197-210.
69. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, i sur. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *Neurol.* 2022;79(1):13.
70. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, i sur. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):367-85.
71. Biogen.com. [Internet]. New Phase 3 Data Show Positive Correlation Between ADUHELM™ Treatment Effect on Biomarkers and Reduction in Clinical Decline in Alzheimer's Disease. Biogen.com; 2021. [Pristupljeno 27.05.2024.]. Dostupno na: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/new-phase-3-data-show-positive-correlation-between-aduhelmtm>
72. FDA. [Internet]. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. FDA; 2023. [Pristupljeno 27.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
73. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2024;94:102203.
74. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, i sur. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. 2023;330(6):512.

75. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, i sur. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):367-85.
76. Ministarstvo zdravstva RH. [Internet]. Strateški okvir razvoja mentalnog zdravlja do 2030. Zagreb: Ministarstvo zdravstva; 2022. [Pristupljeno 25.05.2024]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2022%20Objave/STRATE%C5%A0KI%20OKVIR%20RAZVOJA%20MENTALNOG%20ZDRAVLJA%20DO%202030..pdf>
77. Kušan Jukić M, Mimica N. Strateški okvir razvoja mentalnog zdravlja do 2030. godine - Temelj akcijskog plana za demencije u republici Hrvatskoj. *Neurol Croat.* 2023;27(1):47.
78. Alzheimer Europe [Internet]. The Alzheimer Europe Magazine; 2024. Dementia in Europe. [Pristupljeno 27.05.2024] Dostupno na: https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-magazine-issue-44-february-2024?language_content_entity=en
79. Folnegović Šmarc V, Mimica N, Makarić G, Varda R. Croatian therapeutic algorithm for treatment of Alzheimer's disease. *Neurol Croat.* 2006;55(4):38.
80. Mimica N, Presečki P. How do we treat people with dementia in Croatia. *Psychiatr Danub.* 2010;363-6.
81. Alzheimer Europe. [Internet]. The Alzheimer Europe Magazine; 2014. Dementia in Europe Yearbook 2014. [Pristupljeno 27.05.2024] Dostupno na: https://issuu.com/alzheimer-europe/docs/dementia_in_europe_issue_17_-_june_2014
82. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, i ostali. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1201-9.
83. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101496.
84. Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *JCR.* 2024;367:402-24.

9. Životopis

Moje ime je Tea Plišić i rođena sam 29.04.1998. godine u Zagrebu. Već od najranije dobi znala sam da želim studirati medicinu, što me dovelo do odluke da nakon završene osnovne škole upišem prirodoslovno-matematičku gimnaziju (V. gimnaziju) u Zagrebu gdje sam dodatno razvijala interes prema prirodnim znanostima.

Studij medicine upisala sam 2018. godine. U listopadu 2022. godine zajedno sam s dvije kolegice osnovala Studentsku sekciju za psihijatriju putem koje sam organizirala i koordinirala brojne edukativne i humanitarne aktivnosti s ciljem približavanja psihijatrije kao struke budućim naraštajima liječnika. Također sam tijekom posljednje dvije godine studija prisustvovala i izlagala radove na nekoliko domaćih i međunarodnih kongresa od čega bih istaknula osvojeno 3. mjesto za nagradu za najbolji poster kao prvi autor na Hrvatskom kongresu o Alzheimerovoj bolesti 2022. godine i nagradu za prvo mjesto za najbolji poster kao koautor na 7. hrvatskom kongresu o nuspojavama psihofarmaka 2023. godine.

Također sam zajedno s kolegama iz psihijatrijske sekcije te udruga Edureha i Hipokart vodila radionicu „Breathe In, Burn out“ na studentskom kongresu u Zagrebu (CROSS-19) te sudjelovala u organizaciji studentskog Simpozija o sindromu policističnih jajnika i endometriozu (2023, 2024).

Aktivno se služim engleskim jezikom te posjedujem osnovno znanje njemačkog i talijanskog jezika. Slobodno vrijeme rado provodim na otoku Krku ili pomažući uličnim životinjama.