

# FARMAKOTERAPIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI – PRISTUP TEMELJEN NA DOKAZIMA

## PHARMACOTHERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE – AN EVIDENCE BASED APPROACH

MARINA BOBAN, DARIJA MAHOVIĆ-LAKUŠIĆ, TOMISLAV BABIĆ\*

**Deskriptori:** Alzheimerova bolest – farmakoterapija; Medicina temeljena na dokazima

**Sažetak.** Cilj ovog članka je dati preporuke za pravodobno otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) (temeljno na dokazima), čime se liječnicima određuje smjernice za optimalno prepoznavanje bolesnika s AB. Također, namjera je unificirati dijagnostički plan bolesnika s demencijom u skladu s objektivnim i specifičnim mogućnostima kod nas. Temeljni dijagnostički postupak sastoji se primarno od anamneze i kliničkog pregleda uz racionalnu uporabu neuroimaginga, elektrofizioloških i laboratorijskih postupaka. Primjena ovih smjernica u medicinskoj praksi kod nas bila bi solidan temelj za buduće epidemiološke i kliničke multicentrične studije s ciljem ranog otkrivanja ovih bolesnika.

**Descriptors:** Alzheimer disease – drug therapy; Evidence-based medicine

**Summary.** The aim of this article is to provide evidence-based recommendations for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and hereby to give clinician guidelines for optimal detection of patients with AD. Our intention is also to unify diagnostic schemes in accordance with our objective and specific possibilities. Basic diagnostic procedures primarily are anamnesis and clinical examination with rational usage of neuroimaging, electrophysiological and laboratory procedures. Using these guidelines in medical practice in Croatia would be a good basis for future epidemiological and clinical multicentric studies.

Liječ Vjesn 2004;126:211–214

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je degenerativna bolest središnjega živčanog sustava s neujednačenom i kompleksnom simptomatologijom, pa je teško odrediti liječenje koje bi bilo dovoljno djelotvorno u svim oblicima i stadijima bolesti. Sustavna analiza svakog pojedinačnog kliničkog izražavanja bolesti temelj je dobre farmakoterapije. S obzirom na to da većina bolesnika s ovom bolešću pripada tzv. trećoj životnoj dobi, za koju je poznato da konzumira nerazmjerno veliku količinu raznih lijekova, a da im je bubrežni i jetreni klirens fiziološki smanjen, mogućnost nuspojava i interakcija lijekova je golema. Stoga farmakoterapija AB mora biti pažljivo određena ne bi li se postigao maksimalan učinak uz najmanje nuspojava.

Cilj je ovog članka dati pregled relevantnih rezultata kliničkih istraživanja na polju farmakoterapije AB te na temelju njih izraditi algoritam za racionalno liječenje ove bolesti u svakodnevnoj liječničkoj praksi poštujući specifičnosti u Hrvatskoj.

Koncepcija farmakoterapije Alzheimerove bolesti podrazumijeva prevenciju neurodegeneracije, simptomatsko liječenje bolesti te liječenje komplikacija bolesti.

### Prevenција neurodegeneracije

Epidemiološka i klinička zapažanja upućuje da bi neke poznate supstancije, a koje se rabe u liječenju različitih drugih stanja i bolesti, mogle imati neuroprotektivni učinak u Alzheimerovoj bolesti. To prije svega vrijedi za nesteroidne antiinflatorne lijekove (NSAIL), budući da bolesnici s reumatoidnim artritisom koji dugi niz godina uzimaju NSAIL značajno rjeđe obolijevaju od Alzheimerove bolesti.<sup>1,2</sup> Istraživanja djelovanja antiinflatornih lijekova baziraju se na pretpostavci da su upalni procesi donekle odgovorni za patohistološke promjene viđene u Alzheimerovoj bolesti, osobito za nastanak senilnih plakova. Ograničavajući učinak u istraživanju NSAIL jest njihova toksičnost, ponajprije na gastrointestinalni sustav, pa je njihova efikasnost u prevenciji AB još uvijek nepoznata. Na temelju dosadašnjih kontroliranih kliničkih studija čini se da liječenje NSAIL-om nema opravdanja u već manifestne AB.<sup>3</sup> Zadnjih nekoliko godina pojavom manje toksičnih pripravaka, poput selektivnih inhibitora ciklooksigenaze 2 (COX 2-inhibitori), NSAIL se ponovno široko razmatraju kao neuroprotektivna sredstva.<sup>4</sup> U tijeku su kliničke studije s COX 2-inhibitorima u liječenju i prevenciji AB. Od ostalih mogućih neuroprotektiva treba spomenuti estrogene, preparate gingka, vitamin E, selegilin, a u novije vrijeme i statine. Ni za jedan od ovih preparata nema dovoljno uvjerljivih dokaza da bi bili korisni u prevenciji AB s obzirom na to da su za neke, poput estrogena, rezultati kliničkih studija kontradiktorni,<sup>5–9</sup> dok za druge, poput vitamina E i selegilina, postoje ozbiljne metodološke zamjerke na provedene kliničke studije na temelju kojih su ove supstancije shvaćene kao mogući neuroprotektivi u AB.<sup>10</sup> Dosadašnje randomizirane kontrolirane kliničke studije (RKS) govore u prilog skromnog učinka ekstrakta gingko bilobe na kognitivne funkcije, no čini se da nema zadovoljavajući učinak na globalne funkcije.<sup>11</sup> Opisano je nekoliko bolesnika sa spontanom intrakranijalnim i intraorbitalnim krvarenjima tijekom uzimanja gingka, ali sigurna uzročno-posljedična povezanost nije dokazana. Sudeći prema dosadašnjim spoznajama, a uzimajući u obzir cijenu supstancije, nije opravdano savjetovati uzimanje gingka ni u prevenciji ni u liječenju AB. Mogući neuroprotektivni učinak statina tek treba potvrditi u RKS s obzirom na to da trenutno postoje samo anegdotalna izvješća koja govore u prilog tomu.<sup>12</sup>

Preporuka za promjenu neuroprotektiva u AB: S obzirom na to da trenutno nema dokaza koji pokazuju da pojedine supstancije s tzv. neuroprotektivnim učinkom imaju bolji učinak od placeva u prevenciji, modifikaciji tijeka bolesti ili kausalnom liječenju AB, njihova upotreba za sada nije opravdana.

### Simptomatsko liječenje bolesti

Današnja koncepcija simptomatskog liječenja AB svodi se na liječenje kognitivnog propadanja, liječenje smetnja ponašanja i promjena ličnosti, kao i liječenje komplikacija. Prilikom izbora lijekova treba voditi računa da pozitivan učinak lijekova na neke simptome AB može istodobno uvjetovati pogoršanje

\* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (Marina Boban, dr. med.; Darija Mahović-Lakušić, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Babić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Babić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.

drugih simptoma. Također treba znati da je bolesnik nekritičan prema svojoj bolesti pa je stoga upitna i suradnja pri uzimanju lijekova, pogotovo ako se razvijaju nuspojave koje dodatno utječu na kvalitetu života i bolesnika i njegovih skrbnika. Stoga prije početka liječenja treba pažljivo procijeniti korist i moguću štetu tih lijekova.

### Liječenje intelektualnog propadanja

Od mnoštva supstancija koje su u zadnjih 15-ak godina ispitivane u RKS za ovu indikaciju samo je nekoliko njih, iz skupine inhibitora acetilkinesteraze s centralnim djelovanjem (takrin, donepezil, rivastigmin i galantamin), pokazalo zadovoljavajući učinak. Takrin, koji je bio prvi odobren za liječenje intelektualnog propadanja u svijetu, sve se rjeđe upotrebljava, pronajprije zbog svoje hepatotoksičnosti koja, međutim, nije zapažena u ostalih inhibitora kolinesteraze s centralnim djelovanjem. U Hrvatskoj je iz ove skupine lijekova odobren jedino donepezil. Njegova djelotvornost na kognitivne funkcije u bolesnika s blažim do srednje teškim stadijem bolesti zadovoljavajuće je dokumentirana u kontroliranim kliničkim studijama.<sup>13-15</sup> S obzirom na relativno visoku cijenu u većini se europskih zemalja propisuje na teret zdravstvenog osiguranja uz različita ograničenja, kako bi njegov *cost-benefit* bio optimalan. Prema našim iskustvima donepezil je djelotvoran u oko 20% bolesnika s Alzheimerovom bolešću. Ako se kod njih psihometrijskim mjerenjima provedenim 6-12 tjedana od početka liječenja utvrdi poboljšanje kognitivnih funkcija, terapiju ima smisla nastaviti. Donepezil, kao i ostale inhibitore kolinesteraze centralnog djelovanja, ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti, pluća, težim poremećajima srčanog ritma, aktivnim peptičkim ulkusom ili hipertrofijom prostate, a vrlo je upitna njegova opravdanost u akutno ili kronično uznemirenih bolesnika, kao i onih s halucinacijama i paranoidnim idejama. Bolesnici uglavnom dobro podnose donepezil. U početku liječenja moguće su gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni grčevi) koje je donekle moguće izbjeći postepenim uvođenjem lijeka. Potrebno je postepeno povisivati dozu i u slučaju ponovnog uvođenja inhibitora kolinesteraze u terapiju kako bi se izbjegle potencijalno fatalne nuspojave.<sup>16</sup> Gastrointestinalne nuspojave su rijetko razlog prestanke uzimanja donepezila, nasuprot nuspojavama na središnji živčani sustav (npr. uznemirenost, halucinacije, agresivno ponašanje i konvulzije<sup>17</sup>) zbog kojih oko petine bolesnika prijevremeno prestaje s uzimanjem donepezila. Premda proizvođači inhibitora kolinesteraze u slučaju pojave nuspojave ili nedostatka pozitivnog terapijskog odgovora opravdavaju zamjenu jednog lijeka drugim, za ovakvo stajalište još nema dovoljno dokaza temeljem RKS.

Opravdanost primjene inhibitora kolinesteraze, ali nedavno odobrenog memantina u uznapredovalom stadiju bolesti, usprkos rezultatima RKS,<sup>18,19</sup> više je nego upitna. Razlog tomu su, prije svega, metodološka ograničenja u provođenju ovakvih studija jer mjerni instrumenti, kojima se ocjenjuje učinak lijeka na kognitivne i globalne funkcije, nisu dovoljno osjetljivi za ovako teške bolesnike. Također je zbog teškog kognitivnog deficita pitanje na koji se način dobiva suglasnost bolesnika za sudjelovanje u studiji i nije li time narušen princip nepristranosti obitelji bolesnika i istraživača na rezultate liječenja i sudjelovanja u studiji.

Preporuke: Opravdano je propisati donepezil u dozi od 5 mg na dan u bolesnika s blagim do srednje teškim kognitivnim poremećajem u okviru Alzheimerove bolesti koji nije kompromitiran smetnjama ponašanja ili ličnosti. Potrebno je nakon 6 tjedana liječenja provesti detaljan pregled kognitivnih sposobnosti te ovisno o rezultatu razmotriti daljnju opravdanost liječenja donepezilom. Ako se nastavi s liječenjem, potrebno

je opetovano praćenje kognitivnih sposobnosti svakih 12 tjedana. Pri tome lijek ima smisla propisivati dokle god je rezultat psihometrijskih i globalnih kognitivnih testova jednak ili bolji u usporedbi s onim na početku liječenja. U slučaju razvoja nuspojave i smetnja ponašanja i ličnosti treba pažljivo procijeniti opravdanost daljnje primjene donepezila.

### Liječenje poremećaja ponašanja i ličnosti

U 60-70% bolesnika tijekom napredovanja bolesti dolazi do smetnja ponašanja i ličnosti od kojih su najčešće apatija, depresija, psihomotorički nemir, halucinacije, lutanje, paranoidna psihoza itd.

U ovih bolesnika nužno je razmotriti mogućnost nemedikamentnog liječenja. Primjerice, bilo koji čimbenik okoline, koji bi mogao dovesti do pogoršanja trebao bi biti uklonjen. Bitno je saznati od bolesnikovih bliskih prijatelja, rođaka ili skrbnika o postupcima koji su prehodno pomagali u rješavanju tih smetnja.

Uloga lijekova u zbrinjavanju ovih smetnja često je prenaplašena pa otuda nerijetko nastupa razočaranje liječnika, ali i obitelji bolesnika. Kao i uvijek u liječenju, i ovdje treba osobito kritički razmotriti koristi i štete od propisivanja pojedinih lijekova.

Kliničke studije opisuju koristan učinak inhibitora kolinesteraze u zbrinjavanju blažih smetnja ponašanja<sup>28</sup> u bolesnika s Alzheimerovom demencijom. Radi se međutim o usputnom zapažanju, budući da ni tjedna od ovih studija nije bila dizajnirana s tim ciljem pa možemo sa sigurnošću zaključiti da trenutno nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili korisnost inhibitora kolinesteraze u zbrinjavanju poremećaja ponašanja u bolesnika s Alzheimerovom bolešću.

Psihoza se pojavljuje u 20-40% ovih bolesnika, uglavnom u uznapredovalom stadiju bolesti, a najčešće se iskazuje kao iluzije, halucinacije, ideje odnosa i paranoidne interpretacije.

Od lijekova se najčešće upotrebljava haloperidol. Prosječna je doza održavanja 0,5-2 mg/dan. Čini se da haloperidol ne utječe na uznemirenost, ali dovodi do smanjenja agresivnosti.<sup>21</sup> Većina bolesnika dobro reagira na ovu terapiju bez razvoja značajnih nuspojave. Ipak, usprkos niskoj i stabilnoj dozi, nerijetko se može zamijetiti postupan razvoj ekstrapiramidnih znakova. U tom se slučaju tradicionalno ordiniraju antikolinergici, za što nema nikakva opravdanja, budući da se radi o lijekovima koji akutno pogoršavaju kognitivne sposobnosti, a nerijetko mogu dovesti i do delirija.

U novije se vrijeme, poglavito u anglosaksonskim zemljama, sve više rabi i risperidon, za koji se tvrdi da rjeđe izaziva ekstrapiramidne nuspojave. U studiji koja je uključivala 625 hospitaliziranih bolesnika,<sup>22</sup> u većine bolesnika došlo je do značajnog poboljšanja psihičkih poremećaja mjereno s Behavioral Pathology Alzheimer's disease (BEHAVE-AD23). Procijenjeno je da risperidon smanjuje učestalost psihoze i agresivnosti (najjasniji je njegov terapijski učinak kod simptoma agresije), ali ne smanjuje učestalost smetnja aktivnosti, tjeskobe i fobija. U mnogo više pacijenata razvijaju se somnolencija (28% vs. 8%), periferni edem (18% vs. 6%) i neželjeni ekstrapiramidni simptomi (21% vs. 7%) uz dozu od 2 mg/dan risperidona nego uz placebo. Učestalost je neželjenih ekstrapiramidnih učinaka bila slična uz liječenje risperidonom 1 mg/dan (15%) i placebom (11%), a viša uz liječenje haloperidolom (22%). U novije vrijeme intenzivno se istražuje djelovanje olanzapina. Opisano je da u dozi od 5 do 10 mg/dan može dovesti do smanjenja broja glavnih simptoma<sup>24,25</sup> (nemira agresivnosti, halucinacija, obmana) mjereno s Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home scale<sup>26</sup> (43-53% vs. 25% s placebom). Uz terapiju olanzapinom prijavljene su učestalije pojave somnolen-

cije i poremećaja hoda, ali i značajno manje neželjenih ekstrapiramidnih učinaka.

U zadnje se vrijeme spominje i novi lijek sa sličnim djelovanjem kvetiapin (quetiapine).

Djelovanje karbamazepina proučavano je u bolesnika na kućnoj skrbi, starijih od 60 godina s različitim oblicima demencija koji su imali simptome uznemirenosti, napetosti, agresivnosti, nekooperativnosti i uzbuđenja. Karbamazepin je u prosječnoj dozi od 300 mg/dan značajno poboljšao ukupni Brief Psychiatric Rating Scale score<sup>27</sup> u odnosu na placebo<sup>28</sup> ponajprije pozitivnim učinkom na stišavanje uznemirenosti i agresije. Ovaj je učinak bio vidljiv 3 tjedna nakon početka terapije. Najčešće nuspojave bile su ataksija, pospanost, dezorijentiranost i osip.

Malo je uvjerljivih dokaza dobivenih objavljenim RKS koje podupiru rasprostranjenu uporabu antipsihotika u liječenju smetnja ponašanja (npr. nemira, agresije). Ove bi lijekove trebalo rabiti puno rjeđe nego što se to sada čini. Opravdanost njihove upotrebe treba vrlo pažljivo razmotriti imajući u vidu odnos moguće koristi i štete. Liječenje antipsihoticima treba započeti niskim dozama, postupno titrirati do optimalne doze, a potom pri dozi održavanja reevaluirati svaka 4–6 tjedna. U našim uvjetima, s obzirom na odnos cijene i učinka lijeka, prednost u izboru trebalo bi dati haloperidolu.

Akutna psihotična kriza (delirij) zahtijeva puno agresivniji pristup, često uz hospitalizaciju te obavezno brzo sniženje doze antipsihotika čim se simptomima i znakovi psihoze počnu stišavati. Inicijalno je obično dovoljno dati 5–10 mg haloperidola parenteralno. U hospitaliziranih bolesnika regularne doze su, čini se, djelotvornije od onih po potrebi. Tijek akutne psihoze u ovih bolesnika vrlo je varijabilan tako da je obično nužna konzultacija psihijatra.

U bolesnika kod kojih se planira elektivni kirurški zahvat, uvođenje neuroleptika u terapiju nekoliko dana prije planirane opće anestezije smanjuje učestalost jačine postoperativne smetenosti i uznemirenosti pa bi haloperidol 2×1 mg/dan tri dana prije planiranog zahvata u općoj anesteziji bio od koristi u bolesnika s blažom do srednje teškom AB.

Depresija je vrlo česta u ovih bolesnika. 40–50% bolesnika s demencijom u pojedinim stadijima bolesti pokazuje simptome depresije. Antidepresive bi, u pravilu, trebali dobivati bolesnici s uznapredovalom i trajnom depresijom, no oni su od koristi i kada postoji samo anhedonija ili abulija (vodeci simptomi u stanju frontotemporalne degeneracije). Izbor antidepresiva ovisi o mnoštvo čimbenika, uključujući postojanje popratne bolesti ili druge terapije, riziku od suicida i prijašnjem odgovoru na antidepresive. Ipak, općenito uzevši antidepresivi sa sedativnim učinkom su primjereniji u terapiji uznemirenih i tjeskobnih pacijenata, dok bi antidepresive bez sedativnog učinka trebalo rabiti u liječenju povučenih i apatičnih pacijenata. Kod liječenja depresije u bolesnika s AB prednost pred tricikličkim antidepresivima imaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRJ), budući da ne dovode do smetenosti bolesnika. Općenito, lijekovi srodni tricikličkim antidepresivima (npr. trazadone) i SSRI (npr. paroksetin) rjeđe dovode do neželjenih antimuskarinskih i kardiovaskularnih učinaka nego stariji triciklički antidepresivi. SSRI bi se trebali davati s oprezom u bolesnika koji uzimaju antiagregacijsku terapiju zbog povećanog rizika od krvarenja. Kao i kod terapije antipsihoticima liječenje bi trebalo započeti nižim dozama te postepeno povisivati dozu do optimalne.

Anksiozno ponašanje je česta pojava u ovih bolesnika, no anksiolitici bi se trebali rabiti s oprezom, kroz kraće vrijeme (do 4 tjedna) i jedino u slučaju intenzivnih i trajnih simptoma. Prema većini autora buspiron je lijek izbora jer, za razliku od benzodiazepina, rijetko uzrokuje paradoksalnu uznemirenost

te se nakon početne doze od 2×5 mg/dan može titrirati prema simptomima i nuspojavama koje su u pravilu rijetke. Ako je anksioznost jako izražena, od koristi je propisati 50 mg trazadone prije spavanja, dok je u vrlo teškim slučajevima potrebno liječenje neurolepticima.

### Praktična razmatranja o upotrebi lijekova za poremećaje ponašanja

Mnogi od lijekova opisanih u ovom članku nisu odobreni za liječenje smetnja ponašanja ili psihičkih simptoma u bolesnika s demencijom pa se većina njih upotrebljava na temelju anegdotalnih rezultata ili osobnih iskustava liječnika. Takav bi pristup trebalo što je moguće više izbjegavati i orijentirati se ponajprije na rezultate RKS.

Liječenje smetnja ponašanja ili psihičkih poremećaja povezanih s demencijom vrlo je kompleksno i zahtjevno. Prvi korak uključuje liječenje interkurentnih bolesti, imenovanje otegnutih fizičkih i okolišnih čimbenika i primjenu prikladne nemedikamentne intervencije. Pravilo svake medikamentne terapije kroničnih stanja je započeti liječenje niskim dozama, pažljivo titrirati do optimalnoga terapijskog odgovora. Trebalo bi težiti monoterapiji gdje god je to moguće.

Antipsihotici se prečesto rabe u bolesnika s demencijom. Malo je uvjerljivih dokaza o opravdanosti njihove uporabe. Važno je naglasiti da promjene ponašanja koje ne predstavljaju opasnost za bolesnika ili okolinu niti uznemiruju bolesnika zahtijevaju minimalnu ili najčešće nikakvu intervenciju. Farmakoterapija je indicirana samo u bolesnika sa značajnim smetnjama. U usporedbi s konvencionalnim antipsihoticima, atipični antipsihotici uzrokuju manje neželjenih ekstrapiramidnih učinaka. Antidepresivi, anksiolitici i hipnotici preporučuju se jedino u slučajevima izrazitih i trajnih simptoma. Lijekove s antikolinergičkim djelovanjem treba izbjegavati. Uloga karbamazepina i inhibitora kolinesteraze u liječenju smetnja ponašanja u Alzheimerovoj bolesti još nije sasvim jasna.

### Ostali simptomi i znakovi udruženi s Alzheimerovom bolešću

Poremećaj spavanja u ovih bolesnika posljedica je poremećenog ritma budnosti i spavanja pa je njegovo ponovno uspostavljanje najvažniji cilj liječenja. Zbog toga se kod ovih bolesnika predlaže davanje kratkodjelujućih sedativa – hipnotika kako bi se izbjegla pospanost sljedećeg dana. Kod nas su od tih lijekova dostupni antihistaminik difenhidramin i zolpidem. Difenhidramin je jeftin, s malo nuspojava, ali često nedjelotvoran pa većina bolesnika ubrzo zahtijeva snažnija sredstva poput zolpidema. Međutim, nema lijeka koji može bolesnika brzo uvesti u san i omogućiti mu brzo i potpuno buđenje ujutro, jutarnje pospanosti ili smetenosti. Upotreba benzodiazepina u ovih bolesnika nije opravdana.

Parkinsonizam se obično razvija u kasnijim fazama bolesti (kao komplikacija osnovne bolesti ili nuspojava neuroleptika). Upitno je koliko to dodatno opterećuje bolesnika te ima li smisla medikamentna terapija. Osnovni princip liječenja parkinsonizma je povećanje učinka dopamina na njegove receptore, što se može postići ili prestankom terapije dopaminergičkim antagonistima (neuroleptici) ili davanjem levodope. Povećanje količine dopamina u mozgu bolesnika s Alzheimerovom bolešću može pojačati uznemirenost i smetenost pa bi se uvođenje levodope u ovih bolesnika trebalo razmotriti samo u slučaju pojačanog rizika od padova.

Poremećaj mokrenja u ovih je bolesnika uglavnom centralno uvjetovan pa većina sredstava, koja se inače ordiniraju pri poremećaju mokrenja, budući da djeluju periferno, nemaju značajnu terapijsku ulogu u ovih bolesnika.

### Ostali postupci u liječenju

Kirurško liječenje. Ne postoji nijedan kirurški postupak za liječenje Alzheimerove bolesti. Noviji nepotvrđeni izvori tvrde da 'omental transposition' može biti od koristi u Alzheimerovoj bolesti<sup>29</sup> ali je većina stručnjaka prema tome skeptična. U budućnosti bi kirurško liječenje moglo uključivati postupke umetanja neurotrofnih čimbenika, kao što je faktor rasta, kako bi se ublažila slika AB.

Dijeta. Ne postoje posebni dijetetski zahtjevi koji bi mogli pomoći u liječenju Alzheimerove bolesti.

Aktivnosti. Bolesnicima s Alzheimerovom bolesti preporuča se i fizička i mentalna aktivnost. Neki stručnjaci<sup>30</sup> preporučuju mentalne poticajne aktivnosti, kao što su puzzle s ukrštanjem riječi i 'brainteasers' čime se prevenira i usporava propadanje kod AB. Te mentalne aktivnosti trebale bi biti prilagođene svojom težinom pacijentu. Poželjno bi bilo da su interaktivne i da su takve da pacijent može prepoznati i ispraviti grešku. Najvažnije čemu se teži jest da ne izazovu frustraciju kod pacijenta i da ga maksimalno motiviraju na angažman.

Edukacija bolesnika. Neki istraživači tvrde da edukacija ima protektivnu ulogu, tj. sprečava razvoj AB.<sup>31</sup> Pojedinci s niskim stupnjem edukacije i mentalne/intelektualne aktivnosti navodno imaju veći rizik od razvoja AB i manje funkcionalne rezerve za prikrivanje kognitivnih učinaka i učinaka ponašanja koji nastaju kao posljedica AB. Ove pretpostavke moraju bit znanstveno procijenjene kako bi se, ako su točne, mogli kreirati kognitivni i bihevioralni postupci u poboljšanju simptoma AB.

Intelektualni poremećaji su važan uzrok prometnih nezgoda pa je savjetovanje o tom problemu važan dio postupaka u bolesnika s demencijom. Procjena o sposobnosti upravljanja motornim vozilom trebala bi se postaviti na temelju trenutnog intelektualnog stanja i prema eventualnim prethodnim prometnim nesrećama koje je bolesnik doživio. Posebna bi se pažnja trebala posvetiti određenim funkcijama (vidnoprstornim i vidnoperceptivnim funkcijama, funkcijama frontalnog režnja, praksi i pažnji). U pravilu bi se bolesnik s dijagnozom Alzheimerove bolesti trebao suzdržati od upravljanja motornim vozilom.

### Zaključak

Pokazalo se da je kombiniranje i medikamentnih i bihevioralnih postupaka korisno u liječenju Alzheimerove bolesti, premda je učinak često skroman, a katkada i obeshrabruje, budući da trenutno nema postupka koji mogu preventirati, usporiti ili izliječiti AB. Ipak ne treba zanemariti doseg simptomatske terapije, koja u odabranih bolesnika i uz racionalnu primjenu može katkada dati zadivljujuće, premda, nažalost, prolazne rezultate. Svi koji se bave farmakoterapijom AB moraju imati u vidu da bolesnici ne reagiraju jednako na lijekove te da uvijek treba razmotriti alternativni terapijski pristup, ako prvi ne da zadovoljavajući učinak, bilo zbog nuspojava ili zbog nedostatnog djelovanja. Premda nema izliječenja, uspjeh farmakoterapije ovisi o uigranosti timova neurologa i psihijatra. Zbog činjenice da će se prevalencija Alzheimerove bolesti udvostručuje svakih pet godina, istraživanja patofiziološkog mehanizma bolesti te adekvatna farmakoterapija jedni su od najvećih prioriteta suvremene biomedicine.

### LITERATURA

- Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:1441-5.
- McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
- Tabet N, Feldman H. Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003673.
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-14.
- Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brine PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;52:965-70.
- Costa MM, Reus VI, Wolkowitz OM, Manfredi F, Lieberman M. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 199;46:182-8.
- Maki P, Hogervorst E. The menopause and HRT. HRT and cognitive decline. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:105-22.
- Geerling MI, Launer LJ, de Jong FH i sur. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2003; 53:607-15.
- Kesslak JP. Can estrogen play a significant role in the prevention of Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl* 2002;227-39.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG i sur. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
- Itil TM, Eralp, E, Ahmed I, Kunitz A, Itil KZ. The pharmacological Effects of ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:391-7.
- Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003160.
- Rogers SL, Farlow MR, Mohs R. A 24-week, double blind placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-45.
- Burns A, Rossor M, Hecke J. The effect of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dementia Geriatr Cognit Disord* 1999;10:237-44.
- Birks JS, Melzer D. The efficacy of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 4 1998*, Oxford: Update Software.
- Babic T, Banfic L, Papa J, Barisic N, Jelinčić, Z, Zurak N. Spontaneous rupture of oesophagus (Boerhaave's syndrome) related to rivastigmine. *Age Ageing* 2000;29:370-1.
- Babic T, Zurak N. Convulsions induced by donepezil. *J Neurol Psychiatr* 1999;66:410.
- Tariot PN, Jakimovich L. Donepezil use for advanced Alzheimer's disease-a case study from a long term care facility. *J Am Med Dir Assoc.* 2003;4:216-9.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
- Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(3):CD001747.
- Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002852.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
- De Deyn PP, Wirhning WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:19-22.
- Street JS, Clark WS, Kadam DL i sur. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:S62-70.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS i sur. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
- Wood S, Cummings JL, Hsu MA i sur. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2000;8:75-83.
- Ballesteros Rodriguez J, Martinez Pena L, Martin Carrasco M, Ibarra Gandiaga N, Bulbena Vilarrosa A. (Assessment of the Life Skills Profile and the Bries Psychiatric Rating Scale as predictors of the length of psychiatric hospitalization) *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:225-32.
- Tariot Pn, Erb R, Podgorski CA i sur. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
- Goldsmith HS. Treatment of Alzheimer's disease by transposition of the omentum. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;977:454-67.
- Reichard CC, Camp CJ, Strub RL. Effects of sudden insight on long-term sentence priming in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:325-34.
- Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Ogrocki PK. Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *Int Psychogeriatr* 2002;14:347-63.