Uloga ljekarnika u liječenju osoba s Alzheimerovom bolesti

Novak, Kristina

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:354488

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Kristina Novak

ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU OSOBA S ALZHEIMEROVOM BOLESTI

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Kristina Novak

ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU OSOBA S ALZHEIMEROVOM BOLESTI

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 21.07.2021., online, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Petra Turčić

2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 66 listova

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvala:

Hvala mentoru doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći, pristupačnosti i susretljivosti tijekom izrade ovog rada.
Hvala kolegicama i kolegama s posla koji su mi uvijek izlazili u susret

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je opisati uloge i kompetencije koje ljekarnici iz javnih ljekarni imaju u prepoznavanju i liječenju Alzheimerove bolesti te pokazati da bi trebali biti važan član multidisciplinarnog tima. U radu je prikazano na koje načine ljekarnici mogu sudjelovati u prevenciji bolesti, u savjetovanju o dodacima prehrani, u ranom prepoznavanju bolesti, davanju savjeta vezanih uz terapiju, rješavanju medikacijskih pogrešaka te na koji način mogu pomoći obiteljima oboljelih, odnosno neformalnim njegovateljima.

Ispitanici i metode: Pretraživanje relevantne znanstvene i stručne literature, baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, pretraživanje baza podataka PubMed, Hrčak, Google Scholar.

Rezultati: Identificirani su načini na koje ljekarnici mogu pridonijeti prevenciji i liječenju Alzheimerove bolesti. Ljekarnici mogu imati bitnu ulogu prevenciji te ranom otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja. Skrbnici oboljelih od Alzheimerove bolesti mogu imati koristi od ljekarnika u vidu dobivanja svih informacija vezanih uz korištenje, učinkovitost, nuspojave lijekova, dobivanje informacija o samoj bolesti, mogućim interakcijama.

Zaključak: Ljekarnici u javnim ljekarnama, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, trebali bi biti dio multidisciplinarnog tima stručnjaka za liječenje i brigu o oboljelima od Alzheimerove bolesti te biti podrška i pomoć neformalnim njegovateljima. Kao stručnjaci za lijekove, vode brigu o pravilnoj primjeni propisane terapije, daju savjete o preventivnim mjerama i dodacima prehrani. Osim toga, mogu imati važnu ulogu u prepoznavanju ranih znakova Alzheimerove bolesti i problema njegovatelja te im na taj način poboljšati kvalitetu života.

SUMMARY

Objectives: The aim of this paper is to describe the roles and competencies that pharmacists from public pharmacies have in the recognition and treatment of Alzheimer's disease and to show that they should be an important member of a multidisciplinary team. The paper presents the ways in which pharmacists can participate in disease prevention, counseling on dietary supplements, early detection of the disease, giving advice related to therapy, resolving medication errors and how they can help the families of patients or informal carers.

Material and methods: Search of relevant scientific and professional literature, drug database of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices, valid therapeutic guidelines, publications of professional associations and institutions, search of PubMed database, Hrčak, Google Scholar.

Reults: Ways in which pharmacists can contribute to the prevention and treatment of Alzheimer's disease have been identified. Pharmacists can play an important role in prevention and early detection of mild cognitive impairment. Caregivers of Alzheimer's disease can benefit from pharmacists in terms of obtaining all information related to the use, effectiveness, side effects of drugs, obtaining information about the disease itself, possible interactions.

Conclusion: Pharmacists in public pharmacies, as the most accessible health professionals, should be part of a multidisciplinary team of experts in the treatment and care of Alzheimer's patients and be a support and assistance to informal carers. As drug specialists, they take care of the correct application of the prescribed therapy, give advice on preventive measures and dietary supplements. In addition, they can play an important role in recognizing the early signs of Alzheimer's disease and carers' problems, thus improving their quality of life.

Sadržaj

SAŽETAK I
SUMMARY II
1. Uvod i pregled područja istraživanja 1
1.1. Definicija zdravlja i starije životne dobi 2
1.1.1. Farmakokinetske promjene 3
1.1.2. Promjene u farmakodinamici 4
1.2. Alzheimerova bolest 4
1.2.1.Rizični i protektivni čimbenici 4
1.2.2. Patogeneza 6
1.2.3. Klinička slika 8
1.2.4. Dijagnoza 11
1.2.5. Liječenje 13
1.3. Obitelj oboljelih od Alzheimerove bolesti i njegovatelji 19
1.3.1. Ekonomsko opterećenje njegovatelja 20
1.3.2. Psihički problemi njegovatelja 21
1.3.3. Fizički problemi njegovatelja 22
1.4. Farmaceutska skrb 22
1.4.1. Farmaceutska skrb i terapijski problemi kod oboljelih od Alzheimerove bolesti 24
2. Cilj istraživanja 26
3. Materijali i metode– sustavni pregled saznanja o temi 27
4. Rasprava 28
4.1. Uloga ljekarnika u savjetovanju o dodacima prehrani za prevenciju demencije 28
4.2. Uloga ljekarnika u ranom otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja (MCI) 31
4.3. Uloga ljekarnika u savjetovanju oboljelih od Alzheimerove bolesti i rješavanju medikacijskih pogrešaka 36
4.4. Uloga ljekarnika u savjetovanju obitelji oboljelih odnosno neformalnih njegovatelja 40
4.5. Sveobuhvatna uloga ljekarnika u Alzheimerovoj bolesti 41
5. Zaključak 45
6. Literatura 46
7. Popis kratica 58
8. Životopis 60

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Alzheimerova bolest je kronična progresivna degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava i najčešći uzrok demencije. Čak 60-80% svih demencija otpada na Alzheimerovu bolest (1).

Demenciju karakteriziraju poteškoće s pamćenjem, govorom, rješavanjem problema i ostalim kognitivnim vještinama koje su bitne za obavljanje svakodnevnih aktivnosti (2). Ostali uzroci demencije su cerebrovaskularne bolesti, demencija Lewijevih tjelešca, frontotemporalna lobarna demencija (FTLD), Parkinsonova bolest, hipokmpalna skleroza ili može biti kombinacija različitih uzroka (3). Kod cerebrovaskularne bolesti oštećene su krvne žile u mozgu zbog čega je smanjena opskrba mozga kisikom i nutrijentima pa dolazi do propadanja neurona (4). Demenciju Lewijevih tjelešca karakteriziraju abnormalne nakupine proteina alfa-sinukleina u neuronima korteksa. Kod Parkinsonove bolesti također dolazi do nakupljana alfa-sinukleina prvo u supstanciji nigri, a zatim u korteksu (3). Demencija mješovite patologije je vrlo česta. Čak 50% ljudi s demencijom ima više od jednog uzroka (5).

Iako postoje naznake da je bolest opažena još u antičko doba, prvi ju je opisao njemački liječnik Alois Alzheimer 1907. godine na primjeru 51 godišnje pacijentice. Simptome koje je opisao uključivali su gubitak kratkotrajnog pamćenja, paranoju i promjenu govora. Nakon smrti pacijentice, na uzorcima njenog mozga posebnim tehnikama bojenja u neuronima je opazio nakupine amiloida u plakovima te neurofibrinske snopiće (6).

Pretpostavlja se da se Alzheimerova bolest počinje razvijati čak 20 godina prije pojave prvih simptoma. Godinama nastaju promjene u mozgu, propadanje neurona, a to dovodi do promjena u memoriji, razmišljanju, govoru, učenju. Kako bolest napreduje javlja se konfuzija, dezorjentacija, konfuzija, depresija. Naposljetku bolesnik gubi sposobnost obavljana svakodnevnih aktivnosti kao što je hodanje ili gutanje. Zbog toga osoba postaje vezana uz krevet i zahtjeva cjelodnevnu brigu i njegu. Ishod bolesti je fatalan (3).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 2015. godine od nekog oblika demencije oboljelo je oko 47 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će do 2050. broj narasti na 132 milijuna. Procjenjuje se da svake godine oko 10 milijuna ljudi razvije neki oblik demencije (7). Prema

podacima iz 2017. godine u Hrvatskoj je bilo oko 86 000 osoba s demencijom (8), a procjenjuje se da ih je danas oko 100 000 (9).

1.1. Definicija zdravlja i starije životne dobi

Svjetska zdravstvena organizacija definira zdravlje kao stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti ili nemoći. Dobro zdravlje je bitno za prihvatljivo održavanje kvalitete života u starijoj životnoj dobi.

Što se tiče procesa starenja, Svjetska zdravstvena organizacija razlikuje dva procesa: „ageing process“ i „process of ageing“. Prvi se odnosi se na biološke promjene koje se događaju te nisu uzrokovane bolešću ili utjecajem okoliša. Drugi se odnosi na utjecaj okoliša, životnog stila i bolesti na promjene povezane sa starenjem. Iz toga proizlazi definicija da je starenje progresivno, sveukupno oštećenje funkcije koje rezultira gubitkom adaptivnog odgovora na stres i povećanjem rizika od razvoja bolesti.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, starija životna dob odnosi se na ljude starije od 65 godina (10).

Starenje je dinamični, složen i ireverzibilni fiziološki proces koji se događa tijekom vremena. Definira se kao razdoblje života nakon zrelosti kada dolazi do opadanja tjelesnih funkcija i različiti promjena u organskim sustavima (11). Već od 45. godine života počinju opadati neke fiziološke funkcije kao što je maksimalni respiratorni kapacitet, srčani indeks i glomerularna filtracija (12). Starenjem dolazi do usporavanja metabolizma, poremećaja homeostaze te strukturnih i funkcionalnih promjena tkiva i organa odnosno njihove atrofije. Sastav vode u organizmu pada s prosječnih 60% na 45%, a povećava se udio masnog tkiva. U krvožilnom sustavu dolazi do hipertrofije lijeve klijetke, povećanja vezivnog tkiva, kalcifikacije i fibroze zalistaka. Krvne žile gube elastičnost, smanjuje se protok krvi kroz bubrege i mozak. Smanjuje se elastičnost pluća, broj alveola, pada broj respiratornih cilija. U probavnom sustavu se smanjuje izlučivanje sline i želučane kiseline te se smanjuje motilitet crijeva. Smanjuje se endokrina funkcija gušterače i regenerativna sposobnost jetre. Smanjuje se veličina i težina bubrega, glomerularna filtracija te kapacitet mokraćnog mjehura. Kod muškaraca dolazi do povećanja prostate, a kod žena do vaginalne suhoće. Javljaju se promjene u mišićno-skeletnom i lokomotornom sustavu gdje dolazi do smanjenja gustoće

kostiju, degradacije zglobova i posljedično do ograničenja pokretljivosti. Gubi se masa i jakost mišićnog tkiva te dolazi do smanjenja tjelesne visine. Starenjem dolazi i do smanjenja mase mozga, nakupljanja amiloidnih plakova i poremećaja u prijenosu živčanih impulsa. Javljaju se smetnje vida, sluha, slabe osjeti okusa i mirisa. Koža postaje tanja, neelastična te se smanjuje broj žlijezda i živčanih završetaka što dovodi do smanjene permeabilnosti, imunološkog odgovora na upalu te sporijeg zacjeljivanja rana. Starenje također ima utjecaj na raspoloženje, odnos prema okolini, socijalne aktivnosti (11).

Starije osobe obolijevaju od više bolesti pa koriste brojne lijekove zbog čega je povećan rizik od neželjenih nuspojava uzrokovanih promjenama u farmakodinamici, farmakokinetici i interakcijama (13).

1.1.1. Farmakokinetske promjene

Farmakokinetika je grana farmakologije koja se bavi utjecaja organizma na metabolizam lijekova, a odnosi se na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka (41).

Transmukozna apsorpcija je nepromijenjena. pH vrijednost želuca je povišena zbog smanjenog izlučivanja kiseline, ali i učestalog korištenja inhibitora protonske pumpe i antacida, što utječe na lijekove čija apsorpcija ovisi o ionizaciji. Motilitet želuca može biti smanjen zbog slabljenja živčane aktivnosti, ali može biti i povećan zbog korištenja laksativa ili kolinergičnih lijekova. Smanjen protok krvi u probavnom sustavu također utječe na apsorpciju lijekova. Smanjena je peristaltika crijeva, ali i njihova površina što također utječe na apsorpciju. Kao što je spomenuto smanjena je i masa jetre, međutim jetra ima vrlo složeni utjecaj na apsorpciju lijekova.

Zbog smanjenja volumena međustanične tekućine povećana je plazmatska koncentracija hidrofilnih lijekova. Povećan je volumen distribucije lipofilnih lijekova zbog povećanja količine masnog tkiva pa je njihova plazmatska koncentracija smanjena, ali je povećano poluvrijeme eliminacije. Smanjuje se količina albumina u serumu što povećava količinu slobodnog koji se inače veže na taj protein. Kod starijih osoba povećana je permeabilnost krvno-moždane barijere zbog čega lijekovi više prolaze u središnji živčani sustav.

Jetreni metabolizam lijekova je smanjen zbog smanjenog protoka krvi kroz jetru, smanjene mase jetre i broja mikrosomalnih enzima što dovodi do produljenja poluživota lijekova.

Smanjena je i funkcija bubrega zbog čega također može biti produljeni poluživot lijekova koji se izlučuju putem bubrega (14).

1.1.2. Promjene u farmakodinamici

Farmakodinamika proučava utjecaj lijeka na organizam. Promjene u farmakodinamici se događaju zbog redukcije u homeostatskoj rezervi i promjena specifičnih receptora i ciljnih mjesta.

Tako na primjer dolazi do smanjenja broja receptora kao što su β-adrenergični, a to uzrokuje smanjeni učinak β-blokatora.

Stari ljudi su jako osjetljivi na benzodiazepine jer im je povećano poluvrijeme eliminacij pa mogu uzrokovati pad i frakturu kuka (15).

Bitno je poznavati farmakokinetičke i farmakodinamske promjene kod starih ljudi kako bi im se mogla pružiti što bolja zdravstvena skrb.

1.2. Alzheimerova bolest

1.2.1.Rizični i protektivni čimbenici

Alzheimerova bolest (AB) ima mnogo čimbenika rizika. Istraživanja posljednjih desetljeća su pokazala da se isprepliću genetski, vaskularni čimbenici te životni stil. Česta istovremena prisutnost cerebrovaskularnih i Alzheimerove bolesti pokazuje da na oboja oboljenja utječu slični rizični i protektivni čimbenici. Čimbenici rizika mogu se podijeliti na promjenjive i nepromjenjive (16).

Najvažniji nepromjenjivi faktor je starija životna dob. Postotak oboljelih raste sa starosti. Tako ima 3% oboljelih u dobnoj skupini od 65-74 godine, 17% u skupini 75-84 godine te 32% kod ljudi starijih od 85 godina. Bitno je naglasiti da Alzheimerova demencija nije sastavni dio normalnog starenja (3).

U nepromjenjive ubrajaju se i genetski čimbenici. Prisutnost apolipoprotein E (APOE) ε4 alela povećava rizik za nastanak AB, pri čemu je kod homozigota (2 kopije alela) najveći (16). Svaka osoba nosi jedan od tri alela ε2, ε3 i ε4 te je moguće šest kombinacija- ε2/ε2,

ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4 i ε4/ε4 (17). Heterozigoti (1 kopija alela) imaju maji rizik od homozigota, a veći od onih koji nemaju APOE ε4 alel. Kod homozigota za APOE ε4 alel AB se javlja u mlađoj životnoj dobi nego kod heterozigota i osoba bez toga alela te je povećan učinak nepovoljnog stila života i smanjen odgovor na terapijsku intervenciju (18). Procjenjuje se da je 15-20% demencija povezano s APOE ε4 alelom. (19). Istražuje se još puno drugih gena i njihovih kombinacija kao mogući rizični čimbenici (16). Autosomno-dominantne mutacije na tri gena (Presenilin 1 (PSEN 1), Presenilin 2 (PSEN 2), gen za amiloid prekursor protein (APP)) povezane su s 1% slučajeva te ranim nastankom bolesti (20). Prisutnost Alzheimerove bolesti u obitelji ne znači nužno da će pojedinac oboljeti. Međutim osoba čiji roditelji ili braća su oboljeli, imaju veću vjerojatnost da razviju bolest (3)

Neke studije pokazuju da je veća incidencija AB kod ženskog spola (20). Bolest je češća kod žena najvjerojatnije zato što žene žive dulje od muškaraca. Međutim prosječno trajanje bolesti je jednako i za muškarce i za žene, odnosno stopa mortaliteta je jednaka (21).

Promjenjivi čimbenici rizika za nastanak AB su vaskularni i metabolički, a odnose se na hipertenziju, šećernu bolest, pušenje, pretilost, moždani udar te kardiovaskularna oboljenja, dislipidemiju, prehranu koja uključuje zasićene masnoće, visoki unos alkohola, homocistein. Učinak tih faktora veći je ako se javljaju u srednjoj životnoj dobi. S druge strane protektivni čimbenici uključuju mediteranski način prehrane, omega 3 masne kiseline, vitamine, antioksidanse. Također važnu ulogu ima i tjelesna aktivnost. Psihosocijalni faktori kao što su depresija, stres, usamljenost, socijalna izolacija imaju negativni učinak (16). Neka istraživanja povezuju duljinu noćnog i dnevnog sna sa razvojem kognitivnog poremećaja (22).

Za trećinu slučajeva AB odgovorno je sedam rizičnih čimbenika (diabetes melitus, hipertenzija i pretilost u srednjoj životnoj dobi, fizička neaktivnost, depresija, pušenje, niži stupanj obrazovanja). Procjenjuje se da njihovo smanjenje za 10-20% može smanjiti prevalenciju AB za 8-15% do 2050. godine (23).

Mnogo faktora koji utječu na razvoj kardiovaskularnih bolesti, utječu i na razvoj demencije. Zdravlje mozga povezano je sa zdravljem srca i krvnih žila. To je zato što mozak, iako čini samo 2% tjelesne mase, na njega otpada čak 20% potreba za kisikom i energijom. Zdravo srce i krvne žile osiguravaju dovoljnu opskrbu mozga kisikom i nutrijentima potrebnim za normalno funkcioniranje (3).

Što se tiče stupnja edukacije, istraživači smatraju da pojedinci s višim stupnjem obrazovanja razviju takozvanu kognitivnu rezervu. To znači da da se kod njih razvija složenija, fleksibilnija i učinkovitija mreža neurona. Isto vrijedi i za mentalno stimulirajući posao i aktivnosti koji također pomažu u razvoju kognitivne rezerve. Jedno istraživanje pokazuje da pojedinci koji nose rizični APOE-ε4 alel imaju manji rizik od razvoja Alzheimerove bolesti ukoliko imaju viši stupanj obrazovanja. Smatra se da ljudi s višom razinom obrazovanja imaju viši socioekonomski status. Oni s nižim socioekonomskim statusom imaju veću vjerojatnost za odabir lošije prehrane, manju mogućnost za liječenje npr. kardiovaskularnih bolesti, više su izloženi tvarima toksičnim za živčani sustav (zagađenje zraka, olovo, pesticidi). Rizik od razvoja Alzheimerove bolest povećan je kod traumatske ozljede mozga (3).

Nesteroidni protuupalni lijekovi i antihipertenzivi povezuje se sa smanjenjem rizika za razvoj AB, ali rezultati različitih istraživanja su oprečni. Isto tako oprečni rezultati vezani su i za korištenje hormonske nadomjesne terapije, dok se upotreba statina povezuje sa preventivnim učinkom. Prema dostupnim ograničenim rezultatima ispitivanja, nije poznati utjecaj aluminija s na razvoj AB. Rezultati nekih istraživanja pokazuju povezanost pesticida s razvojem AB, međutim potrebno je izvršiti još istraživanja. Umjerena konzumacija alkohola povezuje se sa smanjenim rizikom (20). Neka istraživanja povezuju upotrebu benzodiazepina s povećanim rizikom od kognitivnog oštećenja (24). Lijekovi sa antikolinergičnim nuspojavama kao što su triciklički antidepresivi, antiihistaminici prve generacije, antiemetici, spazmolitici, antimuskarinski lijekovi za inkontinenciju uzrokuju akutno kognitivno oštećenje (25)

Svjetska zdravstvena organizacija 2019. godine donijela je preporuke za smanjenje rizika od pada kognitivnih sposobnosti i demencije. Preporučaju fizičku aktivnost, prestanak pušenja, održavanje normalnih vrijednosti krvnog tlaka, glukoze u krvi, tjelesne težine. To ne znači da osoba koja provodi preporučene mjere neće oboljeti od Alzheimerove demencije, već ima manju vjerojatnost za razvoj ili će razviti kasnije od pojedinca koji se ne pridržava mjera (3).

1.2.2. Patogeneza

Alzheimerova bolest je vrlo složena progresivna neurodegenerativna bolest (26). Klinički se može podijeliti na bolest s ranim početkom, kod pacijenata mlađih od 65 godina te na bolest s

kasnim početkom kod starijih od 65 godina. Nastaje međudjelovanjem genetičkih i okolišnih čimbenika. Kao što je već spomenuto, najznačajniji genetički faktori su prisutnost APOE ε alela, APP (amiloid prekursor protein), PSEN 1 te PSEN 2 (geni za preseniline) (27).

Histopatološke karakteristike su ekstracelularno nakupljanje β amiloida (Aβ) te intracelularno nakupljanje hiperfosforiliranih τ (tau)-proteina. Aβ plakovi se inicijalno razvijaju u bazalnom, temporalnom i orbitofrontalnom neokorteksu mozga, a kasnije u uznapredovalom stadiju bolesti nakupljaju se hipokampusu, amigdali, diencefalonu i bazalnim ganglijima. U kritičnim slučajevima Aβ plakovi javljaju se u mezencefalonu, donjem moždanom stablu te kori malog mozga. Nakupine Aβ su okidač za nakupljanje τ-proteina (28).

Amiloid β nastaje nepravilnim cijepanjem transmembranskog integralnog proteina amiloid prekursor proteina (APP) nakon čega dolazi do oligomerizacije te difuzije u sinapse gdje interferira sa sinaptičkom signalizacijom. Za cijepanje su zaslužne β- i γ- sekretaze čiji su sastavni dijelovi presenilini. Nastali netopljivi plakovi Aβ aktiviraju kinaze što dovodi do hiperfosforilacije τ-proteina koji se polimerizira u netopljive strukture. To dovodi do aktivacije mikroglije i lokalnog upalnog odgovora te posljedično neurotoksičnosti. Nije u potpunosti poznata funkcija APP-a kod zdravih pojedinca no neka istraživanja pokazuju da se pomoću α-sekretaza cijepa na topljivi peptid koji je neuroprotektivni faktor, bitan za normalno sinaptičko signaliziranje, učenje, memoriju (29). Zanimljivo je da je APP gen otkriven na 21. kromosomu što ukazuje na to da osobe s Downovim sindromom razvijaju AB u ranijoj dobi zbog pretjerane proizvodnje Aβ (20). Naime osobe s Downovim sindromom imaju 3 kopije 21. kromosoma. Prema nekim podatcima, oko 30% osoba s Downovim sindromom ima Alzheimerovu bolest s 50 godina starosti (3).

τ-protein spada u porodicu MAP proteina (Microtubules Associated Proteins) koji stabiliziraju mikrotubulne formacije u citoplazmi stanice. U patološkim uvjetima τ-protein prolazi kroz brojne posttranslacijske modifikacije od kojih je najznačajnija hiperfosforilacija. To se događa kod poremećaja u radu kinaza i fosfataza, enzimi čija funkcija je vršiti posttranslacijske modifikacije. Tu spadaju GSK3, CDK5, MAP i druge kinaze. Abnormalna fosforilacija dovodi do agregacije proteina u neurofibrilarne filamente unutar neurona (31).

Aβ i neurofibrilarne nakupine τ- proteina nisu specifični samo za AB, već se mogu naći kod oboljelih od Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze (32). Prvi klinički znakovi bolesti javljaju se mnogo godina nakon što se počinu događati promjene u mozgu (33).

Apolipoprotein ε4 je transportni protein za kolesterol, a njegov gen nalazi se na 19. kromosomu. Najviše se sintetizira u jetrenim hepatocitima i mozgu (u astrocitima, oligodendrocitima, mikrogliji te u oštećenim neuronima). APOε4 povećava razinu LDL kolesterola i povećava rizik od ateroskleroze. Oko 30% bolesnika koji boluju od AB imaju alel za APOε4. Smatra se da je odgovoran za nastanak i odlaganje Aβ. Iz ovoga proizlazi da bi statini mogli imati ulogu u liječenju AB (20).

Još 1970-tih godina javila se kolinergična hipoteza. Primjetilo se da antikolinergični lijekovi imaju negativan utjecaj na pamčenje i učenje. Acetilkolin je široko rasprostranjeni neurotransmiter u talamusu, striatumu, limbičkom sustavu, neokorteksu. Prema tome se zaključuje da igra bitnu ulogu u memoriji, učenju, pažnji i brojnim drugim funkcijama. Bitan je za sveukupnu homeostazu i plastičnost mozga. Istraživanja pokazuju da kod AB dolazi do oštećenja presinaptičkih kolinergičnih neurona. Nikotinski i muskarinski acetilkolinski receptori se također mijenjaju (34).

Teorija o ekscitotoksičnosti govori o pretjeranom izlaganju neurotransmiteru glutamatu i pretjeranoj izloženosti njegovom NMDA (N-metil D-aspartat) receptoru što dovodi do oštećenja neurona (35).

1.2.3. Klinička slika

Alzheimerovu bolest karakterizira polagano progresivno kognitivno propadanje s pridruženim učinkom na svakodnevno funkcioniranje. Prvo dolazi do gubitka kratkotrajnog pamćenja. Osoba ponavlja pitanja ili razgovor više puta, ima poteškoće u pamćenju detalja povezanih s nedavnim događajem. Teško pamti imena drugih osoba ili objekata. Sličan amnestički profil prisutan je kod pacijenata s hipokampalnom sklerozom, ali puno sporije napreduje. AB pacijenti imaju progresivnu dezorijentaciju u vremenu i prostoru zbog čega se mogu izgubiti i ne znaju koji je dan i datum. Kasnije se više ne mogu orijentirati niti u vlastitom domu. Dolazi do poteškoća u govoru, razumijevanju govora i poteškoća u ponavljanju dužih rečenica. Prisutni su i konfuzija, fluktuacije misli, poteškoće u prosuđivanju, disruptivno

ponašanje, anosognozija (soba nije svjesna svojega stanja), prosopagnozija (poremećaj percepcije lica). Javljaju se poteškoće pri obavlajnu svakodnevnih aktivnosti kao što je vožnja automobila, korištenje mobitela, kuhanje i drugo. Prisutni su i neuropsihijatrijski poremećaji (agitacija, halucinacije, paranoidne deluzije, depresija, anksioznost) te poremećaji spavanja (36). Godinama prije pojave simptoma AB, prisutna je predklinička Alzheimerova bolest te blago kognitivno oštećenje (eng Mild Cognitive Impairment, MCI) koje se često ne prepoznaje (3). MCI označava prijelazno stanje između normalnog starenja i demencije, ali za razliku od starenja, zaboravljivost je jače naglašena (37).

U predkliničkoj fazi bolesti osoba nema simptome i normalno funkcionira. Prisutne su mjerljive promjene u mozgu kao što su amiloidni plakovi na PET scanu ili u cerebrospinalnom likvoru ili smanjeni metabolizam glukoze na PET scanu. Ove metode koriste samo istraživači i ne koriste se svakodnevno u bolnicama. Predkliničk faza neće se kod svih osoba razviti u blago kognitivno oštećenje ni u Alzheimerovu bolest (3).

Osobe s blagim kognitivnim oštećenjem (MCI) također imaju promjene u mozgu kao i u predkliničkoj fazi, ali su prisutni i blagi problemi s memorijom i razmišljanjem. Te simptome mogu primijetiti i članovi obitelji, dok ih šira okolina ne mora primijetiti (npr. zaboravljanje dogovora, telefonskih poruka ili bitnih nedavnih događaja, ali osoba još uvijek može normalno onda je obavljati svakodnevne aktivnosti. Istraživanja pokazuju da 15% osoba s ovim simptomima u roku od 2 godine razvije Alzheimerovu bolest. Nakon 5 godina 32% osoba razvije Alzheimerovu bolest. Međutim kod nekih pojedinaca stanje se može popraviti ili ostaje stabilno, bez promjena. MCI može biti posljedica nekih lijekova te je tada reverzibilno. Cilj nekih istraživanja je prepoznati pojedince s blagim kognitivnim oštećenjem koji bi mogli razviti Alzheimerovu bolest (3). Kriteriji za postavljanje dijagnoze MCI su: 1. pogoršanje kognitivnih funkcija, pri čemu se podatci dobivaju od bolesnika ili obitelji, 2. oštećenje kognitivnih funkcija koje se određuje pomoću kognitivnih testova, a kognitivni deficit može biti prisutan u domenama memorije, izvršnih funkcija, pozornosti, govora te vizuospacijalnih funkcija, 3. normalno funkcioniranje u svakodnevnim aktivnostima iako je prisutna usporenost i javljaju se greške pri njihovom izvođenju, ali otežano je obavljanje kompleksnih zadataka (npr. plaćanje računa, kuhanje ili kupanje) (37).

Alzheimerova bolest dijeli se na tri stadija- rani, srednji, kasni ili blagi, umjereni, teški. U ranom stadiju vidljiv je gubitak kratkotrajnog pamćenja, poteškoće u usvajanju novih sadržaja i u pronalasku odgovarajuće riječi. Smanjena je sposobnost planiranja, prosuđivanja i organiziranja pri svakodnevnim aktivnostima. Dugotrajno pamćenje i društveno prilagođeno ponašanje relativno su očuvani. Može doći do oscilacije raspoloženja s promjenama u osobinama ličnosti. Rezultat na Mini-mental testu (MMSE, eng. Mini Mental State Exemination) je od 26 do 20.

U srednjem stadiju dolazi do daljnjeg pogoršanja logičnog mišljenja, nemogućnosti planiranja i organiziranja. Dolazi do oštećenja dugotrajne memorije, afazija, apraksija, agnozija, povećana otklonjivost pažnje. Gubi se uvid u bolest, sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti. Zamjećuje se gubitak prostorne i vremenske orijentacije, deluzije, vidne halucinacije, gubitak emocionalne kontrole, agitacija. Smanjuje se interes za izgled i higijenu. Dolazi do teškoća sa spavanjem, depresije, anksioznosti, neodlučnosti. Rezultat na MMSE iznosi od 19 do 10.

U kasnom stadiju bolest dolazi do teškog propadanja svih kognitivnih sposobnosti, osiromašenja govora, inkontinencije, mioklonusa, epileptičnih napadaja. Bolesnik više ne može hodati, žvakati, gutati. Dolazi do fleksijskih kontraktura, stereotipnih pokreta i ponavljanja istih riječi. Potrebna je cjelodnevna njega i pomoć oboljelom. Rezultat na MMSE je između 9 i 0. Na kraju nastupa smrt i to najčešće kao posljedica infekcije obično četiri do šest godina nakon postavljanja dijagnoze. Računa se da AB traje oko 9 godina od pojave simptoma (38).

Važno je razlikovati demenciju kao posljedicu starenja od Alzheimerove demencije. Kod normalnog starenja nema progresivnih promjena u mozgu kao kod AB. Kod Alzheimerove demencije gubitak pamćenja utječe na svakodnevni život, osoba zaboravi imena, nedavno naučene informacije, važne datume, ima problema s planiranjem i rješavanjem problema, poteškoće u koncentraciji u obavljanu svakodnevnih aktivnosti. Osobe se gube u prostoru i vremenu, imaju poteškoće s vidom, čitanjem, razgovorom, pisanjem. Osobe s AB izgube stvari i ne mogu ih se sjetiti, imaju poteškoće s prosuđivanjem i donošenjem odluka. Osobe odustaju od socijalnih aktivnosti te imaju promjene raspoloženja, depresiju, konfuziju, anksioznost. S druge strane, kod promjena povezanih sa starenjem osoba se može prisjeti

onoga što je zaboravila npr. kamo je stavila neki predmet, koji je datum, smetnje vida posljedica su katarakte, glaukoma ili makularne degeneracije, ponekad ima teškoće s pronalaženjem riječi, može postati razdražena ako joj je poremećena svakodnevna rutina. (3)

Kod oboljelih od Alzheimerove bolesti javljaju se bihevioralni i psihički simptomi koji uključuju poremećaj raspoloženja, percepcije, pojavu psihomotoričkog nemira ili retardacije, iritabilnost, agitaciju, agresivno ponašanje, promjene ritma sna i budnosti, deluzije, halucinacije. Utječu na stres kod njegovatelja i brzinu smještaja u instituciju. Pokazatelj su lošijeg ishoda bolesti, produljenog trajanja bolničkog liječenja, pretjerane medikacije i povećanja troškova zdravstvene skrbi. Uzroci poremećaja ponašanja mogu biti međudjelovanje bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika te genetski čimbenici. Mogu se javiti zbog nemogućnosti bolesnika da izrazi potrebe za zadovoljavanjem gladi, žeđi, snom. Javljaj se kod tjelesnih simptoma kao što je bol, dispneja, urinarna retencija, konstipacija jer osoba ne može reći što osjeća i kakve zdravstvene teškoće ima (37).

1.2.4. Dijagnoza

Dijagnostika Alzheimerove bolesti je kompleksna. Konačna dijagnoza Alzheimerove bolesti postavlja se tek nakon smrti pacijenta kada se napravi biopsija moždanog tkiva. U dijagnosticiranju je bitan multidisciplinarni pristup uz sudjelovanje specijalista neurologije, psihijatrije, psihologije, gerijatrije (39).

U dijagnostici se koriste probirni kognitivni testovi kao što je MMSE (eng. Mini Mental State Exemination). Test je podijeljen na područja koja odgovaraju određenim kognitivnim domenama. To su vizualne prostorne, izvršne domene, jezik i imenovanje, memorija, pažnja, orijentacija. Testom se može predvidjeti i konverzija od MCI na AB (36). Koristi se u svakodnevnoj, rutinskoj kliničkoj praksi dijagnosticiranja kognitivnih poremećaja. Sastoji se od 30 pitanja.

U probiru opće populacije korisno je tzv. 10 ranih znakova AB: 1. poremećaj pamćenja, 2. teškoće u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti, 3. teškoće govora, čitanja, pisanja, 4. gubitak prostorne i vremenske orijentacije, 5. pogrešne procijene i odluke, 6. poremećaj apstraktnog mišljenja, 7. učestalo gubljenje i zametanje stvari, 8. promjena ličnosti, 9. promjena raspoloženja i ponašanja, 10. gubitak interesa za socijalne aktivnosti.

U dijagnostici demencije koristan je i test crtanja sata (eng. Clock Drawing Test, CDT). Ispitanik treba nacrtati sat s kazaljkama koje pokazuju zadano vrijeme. Najčešće je to 11 sati i 10 minuta ili 8 sati i 20 minuta. Ocjenjuje se točnost nacrtanog sata i točnost postavljanja kazaljki. Pokazala se dobra korelacija između ovog testa, rezultata na MMSE i evidentirne atrofije na CT-mozga. Što je lošija izvedba testa, veća je atrofija (38).

Postoje i besplatno dostupni on-line testovi kao što je MoCA (eng. Montreal Cogntive Assessment). Kod problema s imenima ili jezikom, mogu se koristit testovi Boston Naming Test te The Cookie Theft Picture koji se može koristiti kod ideomotorne i dejne apraksije. Ideomotorna apraksija odnosi se na gubitak znanja o vještinama kao što je pranje zubi. Idejna apraksija je gubitak mogućnosti planiranja i sekvenciranja potrebnih za izvođenje složenih radnji. Testovi spoznaje odnosno sposobnosti za prepoznavanje imena i opisivanje objekata, lica ili radnji mogu biti korisni, ali obično nisu dio jednostavnih probirnih testiranja (36).

Kada pacijent nije suradljiv, koriste se testovi za pružatelje skrbi npr. GPCOG (eng. General Practitioner Assessment of Cognition) (36).

Mogu se vršiti i opsežna neuropsihijatrijska ispitivanja te fizikalni pregled kod prvog posjeta liječniku kako bi se potvrdilo da se ne radi o drugim bolestima. Fokalni neurološki, ekstrapiramidalni znakovi ukazuju na druge cerebrovaskularne bolesti kao što je demencija Lewyevih tjelešca, progresivna supranuklearna parazila, hidrocefalus. Provjerava se hod, vitalni znakovi, tjelesna težina, osjet boli, znakovi organskog zatajenja, zlouporaba droga (36). Demenciju treba razlikovati od delirija. Delirij je iznenadna promjena duševnog stanja koja je najčešće karakterizirana konfuznošću i neorijentiranošću. Demencija je kronična progresivna bolest koja za posljedicu ima gubitak pamćenja i pogoršanja svih aspekata psihičkih funkcija. Delirij može biti posljedica različitih stanja ili poremećaja od dehidracije, intoksikacije lijekovima ili kod razvoja infekcije. Delirij kao akutna dekompenzacija psihičkog stanja zahtjeva hitno liječenje i bitno ga je razlikovati od demencije. U razlikovanju AB i vaskularne demencije primjenjuje se modificirana Hachinskijeva ishemijska ljestvica (MHIS) koja uzima u obzir čimbenike udružene s vaskularnim razvojem demencije. Što je zbroj bodova veći, veći su izgledi da se radi o vaskularnoj demenciji. Ako je zbroj bodova manji od 4 radi se o AB, ako je veći od 7 ide u prilog vaskularnoj demenciji. Zbroj bodova između 4 i 6 upućuje na mješovitu demenciju, odnosno istovremenu prisutnost Alzheimerove

i vaskularne demencije. Bolesnik s vaskularnom demencijom pokazuje neki oblik cerebrovaskularnih patoloških promjena na slikovnim prikazima mozga- kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (MR). Za postavljanje dijagnoze vaskularne demencije potrebno je da je kognitivni poremećaj nastao unutar tri mjeseca nakon cerebrovaskularnog događaja (38).

Određivanje biomarkera još nije u potpunosti istraženo te se ne koristi za postavljanje dijagnoze, već u kliničkim ispitivanjima (40). Od biomarkera navode se Aβ42 te povišene vrijednosti hiperfosforiliranog τ-proteina u cerebrospinalnom likvoru, pozitivni amiloid ili τ PET (eng. Positron Emition Tomography) scan, atrofija na MRI-u mozga te hipometabolizam fluordeoksiglukoze (FDG) na PET scanu. (36)

1.2.5. Liječenje

Lijekovi koji se koriste kod AB samo kontroliraju simptome bolesti (34). Dostupni lijekovi ne mogu usporiti ili zaustaviti oštećenje i propadanje neurona. Donepezil i rivastigmin privremeno popravljaju kognitivne simptome povećavajući količinu neurotransmitera acetilkolina u mozgu. Memantin sprječava prekomjernu aktivaciju određenih receptora u mozgu pa privremeno sprječava oštećenje neurona. Učinak lijekova je različit od osobe do osobe i ograničenog je trajanja (3). Lijekovi koji bi mogli utjecati na tijek bolesti se istražuju posljednjih desetak godina, međutim za sada bezuspješno što pokazuje koliko je bolest zapravo složena (34).

Na listi lijekova u Republici Hrvatskoj nalaze se donepezil i memantin. Rivastigmin odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljnje u promet za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA), ali nije na listi lijekova.

Donepezil je prvi izbor u liječenju blage i umjerene AB, a ako se na njegovu primjenu ne dobije odgovarajući terapijski odgovor, drugi izbor je rivastigmin. Ako se ponovo ne dobije zadovoljavajući odgovor na terapiju, preporučuje se dodati memantin. Kod umjerene do teške AB lijek izbora je memantin uz pojačanje donepezilom (38). Nuspojave acetilkolinesteraza su uglavnom gastrointestinalne i prolazne.

Donepezil je indiciran za simptomatsko liječenje blage do umjerene Alzheimerove demencije po preporuci specijalista neurologa ili psihijatra. Specifični je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze. Liječenje započinje dozom od 5mg jedanput dnevno, navečer prije spavanja. Ta doza mora se primjenjivati najmanje mjesec dana da bi se omogućio najraniji klinički odgovor na liječenje te kako bi se omogućilo postizanje koncentracije donepezila u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon završetka jednomjesečnog liječenja doza se može povećati na 10mg jedanput dnevno, što je i najveća preporučena doza. Veće doze nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima. Terapija se smije započeti samo onda ako bolesni ima osobu koja se brine za njega i koja će pratiti da li redovito uzima lijek. Terapija održavanja provodi se tako dugo dok postoje terapijski pozitivni učinci za bolesnika. Ako nema dokazanog terapijskog učinka treba razmotriti prekid liječenja (41). Negdje se navodi razdoblje od tri mjeseca, ali mišljena su različita (40) Lijek se uzima peroralno navečer neposredno prije spavanja. Nije ispitivana primjena donepezila u bolesnika s teškom Alzheimerovom demencijom, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama oštećenja pamćenja (41). Dobro se podnosi, a nuspojave su uglavnom vezane uz kolinergične učinke (42). Najčešće su proljev, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje, nesanica. Mogu se javiti halucinacije, agitacija, noćne more, agresivno ponašanje, sinkopa. Zbog farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati učinak na srčanu frekvenciju kod bolesnika koji imaju poremećaj srčanog ritma. Pacijenti bi prije uvođenja lijeka trebali imati elektrokardiogram (40). Mogu se javiti i konvulzije ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma. Oprez je potreban kod osoba s rizikom od razvoja peptičkog ulkusa (41).

Rivastigmin može biti za oralnu i transdermalnu primjenu (36). Indicirani je za simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije, ali i blage do umjereno teške demencije kod bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću. Reverzibilni je inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze. Oralni oblik rivastigmina primjenjuje se dva puta dnevon, uz obrok. Početna doza je 1,5 mg dva puta dnevno. Ako se dobro podnosi, nakon dva tjedna, doza se povećava na 3 mg dva puta dnevno. Na isti način doza se može povećati na 4,5 mg odnosno 6mg dvaput dnevno. Da bi se postigla maksimalna korist od liječenja, bolesnike treba održavati na najvišoj podnošljivoj dozi. Liječenje dozom održavanja može se nastaviti tako dugo dok bolesnik ima koristi od liječenja. Treba redovito provjeravati kliničku korist primjene. Ako nakon 3 mjeseca primjene ne dolazi do smanjenja simptoma, trebalo bi

prekinuti liječenje rivastigminom. Kod bolesnika s blagom do umjerenim oštećenjem bubrega i jetre nije potrebna prilagodba doze, ali ih je potrebno pažljivo pratiti (43). Nuspojave su slične kao kod donepezila (44). Primjenom transdermalnog flastera smanjena je mogućnost pojave gastrointestinalnih nuspojava (45).

Memantin je indiciran za liječenje simptoma bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću. Nekompetitivni je antagonist NMDA-receptora. Modulira učinke patološki povećanih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona. Primjenjuje se oralno jedanput dnevno, svaki dan u isto vrijeme. Početna doza je 5mg, a maksimalna doza je 20 mg dnevno. Početna doza povećava se svakih tjedan dana za 5mg dok se ne postigne doza od 20 mg što je i doza održavanja (46). Maksimalna doza može se primijeniti i dva puta dnevno po 10 mg (36). Terapija održavanja može se nastaviti tako dugo dok je terapijska korist povoljna. Trebalo bi redovito procjenjivati, po mogućnosti svaka tri mjeseca. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, doza treba biti 10mg. Ako se lijek dobro podnosi, doza se može povećati na 20mg. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega najviša doza je 10mg. U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze. Ne preporuča se primjena memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Potreban je oprez u bolesnika s epilepsijom i konvulzijama u anamnezi. Ne smije se uzimati istovremeno s drugim antagonistima NMDA - receptora (amantadin, dekstrometorfan) zbog rizika od razvoja farmakotoksične psihoze. Potrebno je paziti na povišenje pH urina jer je tada smanjeno izlučivanje lijeka i povećana mogućnost pojave nuspojava. pH urina može se povećati promjenom načina prehrane (prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu), u slučaju renalne tubularne acidoze ili teških infekcija urinarnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste Proteus. Preporučeno je pažljivo praćenje protrombinskog vremena i INR-a u bolesnika koji istodobno primjenjuju oralne antikoagulanse. Nuspojave su uglavnom blage do umjerene težine. Najčešće su omaglica, glavobolja, konstipacija, somnolencija, hipertenzija, poremećaj ravnoteže (46).

Antidementivi, kao monoterapija ili kombinirana terapija, nužni su u liječenju oboljelih od Alzheimerove bolesti i čine standardnu farmakoterapiju jer poboljšavaju kogniciju, olakšavaju funkcioniranje bolesnika, smanjuju pojavnost bihevioralnih i psihičkih simptoma, produljuju vrijeme do smještaja u ustanovu te posljedično omogućuju bolju komunikaciju, veću

samostalnost bolesnika, olakšanu skrb njegovateljima te bitno utječu na smanjenje cjelokupnih troškova liječenja i zbrinjavanja. Stoga je vrlo važno rano prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti radi pravodobnog i kontinuiranog liječenja, kvalitetne zdravstvene i socijalne skrbi kako bi se poboljšala kvaliteta života oboljelog, njegove obitelji i njegovatelja. veliki problem je što su ti lijekovi u Republici Hrvatskoj na dopunskoj listi lijekova pa se velika većina ljudi s AB ne liječi adekvatno jer nisu u mogućnosti nadoplatiti lijekove (37).

Postojeći lijekovi simptomatski djeluju na kognitivne simptome. Posljednjih petnaestak godina istražuju se novi lijekovi s novim mehanizmima djelovanja, ali bezuspješno. Sve više se uvažava složenost bolesti, raznolikost patologije i dinamična interaktivna mreža komponenata koje čine bolest. Prepoznavanje složenosti sugerira da bi se za uspješnije liječenje trebalo usmjeriti na više ciljeva u obliku kombinirane terapije (47). Mnogo činitelja je zaslužno za teškoće u razvoju efektivne terapije. Neki od njih su nedovoljan broj pacijenata koji bi sudjelovali u ispitivanjima, nedostatak znanja o procesima koji se odvijaju u mozgu oboljelih te je potrebno puno vremena da se vidi da li terapija djeluje ili nema učinka. Znanstvenici smatraju da je najbitnije prepoznati predkliničko stanje i blago kognitivno oštećenje prije nego se razvije sama bolest i tu započeti s liječenjem. Polažu se nade i u određivanje biomarkera, koji se za sada koriste samo u istraživačke svrhe, pri razvoju lijekova (3).

Kombinirana terapija je u fazama kliničkih istraživanja. Sastoji se od simptomatskog lijeka (memantina i/ili donepezila) te lijeka koji modificira tijek bolesti (eng. DMT- Drug Modifying therapy). DMT utječu na biologiju bolesti koja dovodi do smrti neurona (48). Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti mogu ciljati na amiloid, tau-protein ili na upalu. Kombinirana terapija odnosi se i na različite puteve primjene (npr. oralni i intravenski) te na sekvencijalnu primjenu lijekova (npr. prvo se primjeni lijek za uklanjanje amiloidnog plaka, a nakon toga lijek koji bi spriječio ponovnu akumulaciju plaka) (49). Postoji i još jedan oblik kombinirane terapije, a to je da jedan lijek ima više od jednog učinka ili više od jedne ciljne molekule (47).

Kod liječenja vrlo važnu ulogu imaju nefarmakološke mjere. Te mjere također ne zaustavljaju oštećenje i propadanje neurona. Cilj je što duže zadržati ili poboljšati kognitivne funkcije, kvalitetu života te omogućiti obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Te mjere uključuju različite

igre, razgovore, mentalne zadaće, sudjelovanje u likovnim i plesnim radionicama, pacijente se potiče da što više obavljaju svakodnevne poslove (rad u vrtu, kuhanje, slušanje glazbe). Želi se smanjiti bihevioralne simptome kao što je depresija, apatija, poremećaji spavanja, agitacija, agresija. Istraživanja pokazuju da nefarmakološke mjere imaju bolji učinak na agresiju i agitaciju od farmakoterapije. Ima ograničenja u određivanju učinkovitosti zbog velikog broja mjera koje se proučavaju, različite faze bolesti ispitanik, nedostatka standardnih metoda provođenja mjera (3).

Pokazalo se da fizička aktivnost ima pozitivni učinak na kognitivne funkcije (50). Kognitivna bihevioralna terapija ima pozitivan učinak na depresiju, anksioznost i kvalitetu života kod oboljelih (51).

U ranijim fazama bolesti potiče se odlazak na grupne terapije, prisjećanje prošlih događaja, posjeti prijatelja i rodbine kako pacijent ne bi izgubio volju za socijalni kontakt (52).

Nefarmakološko liječenje prilagođava se svakom oboljelom posebno, uz edukaciju i potporu njegovatelja. Skrb o oboljelima od AB u početnoj i srednjoj fazi često vode neprofesionalni njegovatelji koji su najčešće članovi obitelji. Udruge bolesnika važan su subjekt u procesu edukacije njegovatelja i obitelji oboljelih pa ih je potrebno podupirati. Grupe samopomoći formirane unutar udruga od velike su koristi u ohrabrivanju njegovatelja i prevenciji sindroma sagorijevanja. U kasnijim, terminalnim fazama AB, kada obitelj najčešće nije u stanju adekvatno skrbiti o bolesniku, nužno je bolesnika smjestiti u specijaliziranu ustanovu. Međutim cijena smještaja mnogima je često previsoka i nedostupna. S obzirom na dugovječnost suvremenog društva, potrebno je sve više smještajnih kapaciteta za oboljele od AB. Stoga je, osim izgradnje specijaliziranih ustanova, nužna u jednom dijelu i prenamjena postojećih domova za starije osobe uz izobrazbu kadra. Potrebno je razvijati i palijativnu skrb (38).

U budućnosti će veliku važnost imati određivanje biomarkera za Alzheimerovu bolest. To će ubrzati rano otkrivanje bolesti, razvoj učinkovite terapije. Bolest počinje 20 godina prije početka prvih simptoma što daje prostora za ranu intervenciju.

Inhibitori acetilkolin-esteraze nisu pokazali djelotvornost u sprječavanju progresije MCI-a u demenciju. Nefarmakološke mjere daju bolje rezultate, osobito kognitivna rehabilitacija.

Kognitivna rehablitacija označava individualni pristup u kojem se primjenjuju različite strategije da bi se poboljšale postojeće kognitivne sposobnosti (37).

Puno je dvojbi vezano uz primjenu psihofarmaka kod bihevioralnih i psihičkih simptoma. U liječenju bihevioralnih simptoma pristup je individualan, a prednost se daje nefarmakološkim mjerama. Okolina treba biti mirna, treba izbjegavati jake podražaje kao što je buka, svjetlost, mnogo ljudi. Preporučljivo je što manje mijenjati svakodnevnu rutinu. Preporučeno je koristiti znakove koji bi pomogli oboljelima u orijentaciji. Važno je poticati fizičku aktivnost. Vrijeme spavanja i kupanja treba biti fleksibilno. Vrlo je važna psihoedukacija članova obitelji i neformalnih njegovatelja te kontinuirana stručna edukacija zdravstvenih radnika.

Farmakoterapija se uvodi samo ako je primjena lijekova nužna, kada drugi pristupi nisu dovoljni. Unatoč tome uporaba psihofarmaka je česta. U liječenju se koriste anksiolitici, hipnotici, antidepresivi te antipsihotici, ovisno o kliničkoj slici. Započinje se s minimalnim dozama uz postepenu titraciju.

Depresija je česta u ranijim stadijima bolesti. Treba odabrati antidepresiv koji ne izaziva antikolinergične nuspojave. Prvi izbor su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (citalopram, escitalopram, sertralin). Mogu biti korisni i kod razdražljivosti i agresivnog ponašanja. Koriste se i mirzaten i fluvoksamin zbog sedirajućeg učinka.

Za poremećaje usnivanja koristi se zolpidem, a za poremećaje prosnivanja i ranije buđenje fluzepam, midazolam i nitrazepam. Trebaju se uzimati smo po potrebi, a ne kontinuirano. Nuspojave mogu biti halucinacije.

Anksiolitike (diazepam, alprazolam, oksazepam, lorazepam) bi trebalo izbjegavati jer mogu pogoršati psihičko stanje. Primjenjuju se samo ako je prisutna jaka agitacija uz agresivno ponašanje, stresne situacije, panični poremećaj. Koriste se samo kratkotrajno, nuspojave su pojava sedacije, konfuzije, delirija, pogoršanje kognitivnih deficita, paradoksalno agresivno ponašanje, povećani rizik od pada, pogoršanje disanja. Prednost imaju lorazepam i oksazepam jer nemaju aktivnih metabolita.

Antipsihotici se koriste s posebnim oprezom, a izbor ovisi o simptomima, mogućim interakcijama. Tipični antipsihotici (haloperidol i promazin) koriste se kod jako agitiranih, agesivnih i nesuradljivih i moguće ih je primjenjivati parenteralno. Međutim negativno utječu

na kognitivne funkcije. Atipični antipsihotici (risperidon, olanzapin, kvetiapin, klozapin, aripiprazol) imaju manje antikolinergičnih i ekstrapiramidalnih nuspojava. Njihovom primjenom postiže se stabilizacija raspoloženja i očuvane su kognitivne funkcije, smirivanje i kontrola razdražljivosti, nemira i agresivnog ponašanja. Uglavnom se dobro podnose, a nuspojave su hiperlipidemija, povišene razine glukoze i povećanje tjelesne mase. Međutim postoji veći rizik od mortaliteta zbog cerebrovaskularnih incidenata (37).

1.3. Obitelj oboljelih od Alzheimerove bolesti i njegovatelji

U današnjem društvu sve je više osoba starije životne dobi, a time i sve veći broj osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti. Zbog toga je povećana potreba prikladne skrbi za oboljele. Iz sustava zdravstvene i socijalne skrbi pruža se formalni oblik skrbi od strane profesionalaca. S druge strane, neformalna njega vrlo je bitan izvor u pružanju skrbi osobama s demencijom. Neformalni njegovatelji su pojedinci, članovi obitelji ili prijatelji, koji se dobrovoljno brinu za oboljele.

Osobe oboljele od Alzheimerove bolesti tijekom vremena postaju sve više ovisne o okolini u svim aspektima života. Zbog toga neformalni njegovatelj zauzima ključnu ulogu u njihovoj brizi. Time se povećava mogućnost ekonomskog, emocionalnog, mentalnog i fizičkog opterećenja njegovatelja što uglavnom ostaje neprepoznato od sustava socijalne i zdravstvene skrbi (53).

Tri su osnovna razloga zašto članovi obitelji žele biti njegovatelji: 1. želja da oboljeli bude kod kuće, 2. da budu blizu oboljeloga, 3. smatraju da imaju obavezu prema oboljelima (3).

Njegovatelji oboljelih od demencija imaju mnogobrojne dužnosti. Pomažu u obavljanju kućanskih poslova, odlasku u trgovinu, spremanju obroka. Brinu o prijevozu, odlasku k liječniku, odgovaraju na telefonske pozive, a brinu o financijama. Pomažu bolesnicima pravilno uzimati lijekove i pri adherenciji. Asistiraju kod održavanja osobne higijene, pranja, odijevanja, hranjenja. Pomažu osobi da hoda, pri transferu s kreveta na stolicu, pri obavljanju toaleta te kod problema s inkontinencijom. Imaju ulogu i u kontroli bihevioralnih simptoma bolesti kao što su agresivno ponašanje, depresivno raspoloženje, agitacija, anksioznost, lutanje, ponavljajuće aktivnosti te poremećaji spavanja. Imaju zadaću pronaći i nadzirati

druge pružatelje skrbi. Mogu komunicirati s drugim članovima obitelji u vezi problema oko brige za bolesnika. Osiguravaju emocionalnu potporu i daju osjećaj sigurnosti (3).

Iako je skrb koju pružaju njegovatelji osoba s Alzheimerovom bolesti vrlo slična skrbi o bolesnicima s drugim bolestima, oni ipak pružaju opsežniju pomoć. Osobe oboljele od Alzheimerove bolesti imaju više članova obitelji i prijatelja uključenih u skrb od osoba s drugim bolestima (3).

Prosječna životna dob njegovatelja je 57 godina. Većina, oko 68%, su žene. Većina njegovatelja su djeca ili unuci bolesnika, oko 60%, a zatim supružnici. Polovica obiteljskih njegovatelja ima visoko ili više obrazovanje. U zajedničkom kućanstvu s oboljelom osobom živi 72% obiteljskih njegovatelja i to najviše supružnika (54). 63% njegovatelja bolesnika s Alzheimerovom bolesti skrbi za oboljele 5 i više godina (3). Vrijeme koje nezdravstveni djelatnici provedu u njezi oboljele osobe prosječno dnevno iznosi 12.9 sati jer većina bolesnika u uznapredovanim fazama bolesti ne može ostati sama (54). Bolest u prosjeku traje devet godina od postavljanja dijagnoze, a brigu o bolesniku moraju preuzeti najmanje 2-3 osobe iz obiteljskog okruženja (37).

1.3.1. Ekonomsko opterećenje njegovatelja

Prema istraživanjima, omjer neformalne i formalne zdravstvene skrbi za osobe s demencijom je 3:1 (55). Godišnji trošak njege po pacijentu je 7820 eura, od čega 54% čine troškovi neformalne njega (56). U troškove neformalne skrbi spadaju lijekovi. Naime, u Republici Hrvatskoj antidementivi se nalaze na dopunskoj listi lijekova. Troškovi otpadaju i na pomoćna sredstva kao što su pelene za odrasle, specijalizirani medicinski kreveti i dekubitalni madraci i druga medicinska pomagala, dodatne prehrambene potrebe oboljelog, prijevoz, izvaninstitucijska stručna pomoć medicinskog osoblja u kući (kada nije dostatna patronažna skrb), održavanje kućanstva. Prisutni su i njegovateljevi izostanci s radnog mjesta, smanjena učinkovitost na radnom mjestu pa čak i potpuno napuštanje radnog mjesta (davanje otkaza) zbog skrbi za oboljeloga. S obzirom na starenje stanovništva, broj kreveta u državnim domovima za starije i nemoćne je ispod potreba stanovništva. Stoga se oboljeli, osobito u

terminalnoj fazi bolesti smještaju u privatne domove što je također značajno financijsko opterećenje (53).

1.3.2. Psihički problemi njegovatelja

Briga za oboljele od Alzheimerove bolesti je jako izazovna osobito u srednjem i teškom stadiju bolesti, kada dolazi do gubitka orijentacije, sposobnosti prosuđivanja, razumijevanja i komuniciranja. Bolesnikove promjene osobnosti i ponašanja spadaju u najsloženije izazove s kojima se članovi obitelji moraju suočiti. Kako bolest napreduje i simptomi se pogoršavaju, oboljeli zahtjeva sve veći stupanj skrbi. To dovodi do povećanja emocionalnog stresa i depresije kod njegovatelja. Javljaju se i drugi zdravstveni ali i financijski problemi njegovatelja (3).

Njegovatelji, u 45% slučajeva, ukazuju na pozivne osjećaje u vezi brige za oboljelog člana obitelji. Za razlog navode zajedništvo i zadovoljstvo koje je potaknuto pomaganjem drugima. S druge strane javlja se sve veća razina stresa. U usporedbi s njegovateljima osoba s drugim bolestima, njegovatelji dementnih osoba pokazuju dva puta više emocionalnih, financijskih i fizičkih poteškoća (3).

Jedna meta-analiza je pokazala da njegovatelji oboljelih od Alzheimerove bolesti imaju puno veću vjerojatnost od razvoja depresije i anksioznosti (57). Čak 86% njegovatelja pokazuje depresivne simptome te 98% obiteljskih njegovatelja ima anksiozne simptome. Javljaju se promjene u raspoloženju, zabrinutost, bespomoćnost, ljutnja, razdražljivo ponašanje, emocionalna iscrpljenost te poremećaji spavanja. Narušena je kvaliteta života njegovatelja zbog promjene obiteljske dinamike, socijalnog funkcioniranja te financijskog pritiska. Neki imaju osjećaj da briga o oboljeloj osobi nema smisla (54).

Njegovatelji oboljelih od AB prijavljuju više subjektivnih kognitivnih problema kao što su problemi s pamćenjem, u odnosu na njegovatelje bolesnika bez demencije (58).

Njegovatelji se često osjećaju nepripremljenima, bez adekvatnog znanja i vještina za pružanje skrbi za oboljeloga (53).

Neka istraživanja pokazuju da supružnici i djeca oboljelih drugačije percipiraju opterećenje. Supružnici naglašavaju pogoršanje njihovog osobnog i društvenog života, a djeca oboljelih izražavaju osjećaj krivnje da ne čine dovoljno za pacijenta (59).

Čimbenici rizika za opterećenje njegovatelja su ženski spol, nisko obrazovanje, življenje s oboljelim, veći broj sati provedenih u skrbi, depresiju, socijalnu izolaciju, financijski stres i nedostatak izbora da se bude njegovatelj (60).

1.3.3. Fizički problemi njegovatelja

S napredovanjem bolesti, oboljeli postaju sve više fizički nemoćni i ovisni o njegovateljima što dovodi do sve većih fizičkih zahtjeva za njegovatelje npr. podizanje oboljeloga ili pomoć u osnovnim potrebama (53). Supružnici njegovatelji provode najviše vremena pružajući skrb pa doživljavaju značajno veće opterećenje od drugih njegovatelja zbog vlastitih zdravstvenih tegoba povezanih sa starenjem (61). Istraživanja pokazuju da prosječna dob njegovatelja koji se brinu za oboljele starije od 65 godina iznosi 63 godine te je trećina tih njegovatelja u lošem zdravstvenom stanju (62).

Kod njegovatelja su zabilježeni pogoršanje tjelesnog zdravlja i prerana smrt. Stariji supružnici imaju 63% veću stopu smrtnosti nego njihovi vršnjaci koji nisu njegovatelji (63).

Kod njegovatelja postoji veći rizik od poremećaja spavanja, slabijeg funkcioniranja imunološkog sustava, promijenjenog odgovora na cjepivo protiv gripe, sporijeg zacjeljivanja rana, povišene razine inzulina, hipertenzija, dislipidemija te kardiovaskularnih bolesti (53).

1.4. Farmaceutska skrb

Prema definiciji Europske mreže farmaceutske skrbi (eng. Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE), farmaceutska skrb je ljekarnikov doprinos u skrbi za pojedinca s ciljem optimizacije uporabe lijekova i poboljšanja zdravstvenih ishoda. Uključuje suradnju ljekarnika s drugim zdravstvenim profesionalcima. U središtu je pojedinac i njegove individualne potrebe. Ljekarnici imaju važnu ulogu u edukaciji pacijenata o racionalnom korištenju lijekova koji su danas sve dostupniji. Proces optimizacije terapije uključuje sigurnu primjenu lijeka u pravilnoj indikaciji i točnoj dozi, uz provjeru nuspojava i ostale aktivnosti usredotočene na pacijenta i njegovo zdravstveno stanje tijekom uzimanja lijekova. Cilj skrbi je i poboljšati zdravstveni ishod, a najveći naglasak je na ishodima koji imaju dobrobit za zdravlje pacijenta (64).

Načela farmaceutske skrbi proizlaze iz koncepta Dobre ljekarničke prakse (eng. Good Pharmacy Practice, GPP) gdje se razmatra briga o pacijentu i ekonomski aspekt. Cilj je postići racionalnu farmakoterapiju temeljenu na dokazima koja je korisna za svakog pacijenta i društvo u cjelini. Pacijent zahtjeva objektivne informacije kako bi se postigla najveća terapijska korist i izbjegli neželjeni učinci liječenja. Bitna je suradnja između pacijenta, liječnika, ljekarnika i ostalih zdravstvenih stručnjaka. Ljekarnik s farmaceutskom skrbi ima zadaću postići korist farmakoterapije kako bi se postigli sljedeći zdravstveni ishodi: izlječenje bolesti, eliminacija ili smanjenje simptoma, usporavanje razvoja bolesti te prevencija bolesti ili simptoma (65).

Pružanjem učinkovitog upravljanja terapijom ljekarnici moraju osigurati da briga o zdravlju, zdrav način života i prevencija bolesti budu uključene u proces praćenja pacijenta i pružanja skrbi. Moraju poštovati i individualne razlike pacijenata koje uključuju obrazovanje, kulturna uvjerenja, pismenost, jezik te fizički i mentalni kapacitet. Ljekarnici doprinose poboljšanju učinkovitosti zdravstvenog sustava i javnog zdravlja te daju informacije o lijekovima i raznim aspektima brige o zdravlju koje se moraju temeljiti na dokazima, biti razumljive i točne (66).

Standard farmaceutske skrbi uključuje procjenu, prepoznavanje problema vezanog uz terapiju, razvoj plana skrbi te praćenje uspješnosti farmaceutske intervencije. Procjenu čini prikupljanje svih bitnih i specifičnih informacija o pacijentu kao što je zdravstveno stanje, terapija, pacijentovo shvaćanje bolesti i terapije, njegova svakodnevna rutina. Procjenjuje se da li su zadovoljene potrebe pacijenta vezane uz terapiju, da li je propisani lijek prikladan za indikaciju, da li je učinkovit, siguran te da li je pacijent u mogućnosti pravilno primijeniti lijek. Iz prikupljenih podataka procijeni se da li je prisutan problem vezan uz terapiju. Razvoj plana skrbi uključuje identificiranje individualiziranih ciljeva za pacijenta, rješavanje terapijskih problema ako su prisutni, postizanje terapijskih ciljeva i sprječavanje terapijskih problema. Razvija se raspored praćenja i procijene učinkovitosti terapije i procjena neželjenih učinaka terapije koje je pacijent doživio. Na kraju se prati stvarni ishod i napredak u postizanju ciljeva terapije te jesu i se pojavili novi terapijski problemi. Sve te postupke treba dokumentirati. Ne smije se preskočiti niti jedan od navedenih koraka ako se farmaceutska skrb želi pravilno i u potpunosti provesti (67).

Terapijski problem je neželjeni događaj koji uključuje farmakoterapiju koja stvarno ili potencijalno ometa optimalni ishod za pacijenta. Terapijski problemi mogu se podijeliti na nekoliko kategorija: 1. potreba za uvođenje dodatne terapije tj. pacijent ima zdravstveni problem ili je potrebna prevencija, ali nema propisani lijek, 2. pacijent ima medicinski problem za koji uzima krivi lijek (nema indikacije, duplikacija terapije, liječenje nuspojava koje bi se inače mogle izbjeći), 3. doza lijeka je preniska i neučinkovita za postizanje željenog učinka (zbog prerijetke učestalosti primjene, prekratkog trajanja primjene, neispravnog čuvanja), 4. doza lijeka je previsoka (zbog prečeste ili dugotrajne primjene), 5. lijek izaziva neželjeni učinak tj. nuspojavu kod pacijenta, 6. pacijent ima zdravstveni problem zbog interakcije lijek-lijek, lijek-hrana ili lijek-laboratorijske vrijednosti, 7. pacijent nije suradljiv (svjesno ne uzima lijek, ima poteškoće s uzimanjem lijeka ili lijek nije dostupan), 8. zdravstveno stanje je posljedica uzimanja lijeka za koji nema indikaciju (68).

Svjetska zdravstvena organizacija navodi da su ljekarnici u javnim ljekarnama najdostupniji zdravstveni radnici. Kao stručnjaci za lijekove uvijek su dostupan i povjerljiv izvor savjeta. Ljekarne su otvorene cijeli dan te nije potreban dogovor za razgovor s farmaceutom. Sve je više novih lijekova i dodataka prehrani koji su dostupni pacijentima. Stoga ljekarnik ima nezaobilaznu ulogu u samoliječenju, odnosno savjetuje u odabiru lijeka, o sigurnoj i pravilnoj uporabi (69).

Neka istraživanja su dokazala da farmaceuti mogu unaprijediti cjelokupnu skrb za pacijenta pa i u smislu preventivne skrbi kada postoji velika mogućnost da pacijent s brojnim komorbiditetima razvije neželjene nuspojave (70).

1.4.1. Farmaceutska skrb i terapijski problemi kod oboljelih od Alzheimerove bolesti

Osobe oboljele od Alzheimerove bolesti, osim antidementiva troše lijekove za druge komorbiditete. Jedno istraživanje je pokazalo da 12.5% pacijenata nakon otpusta iz bolnice ima neželjene događaje vezane uz lijekove. To utječe na sigurnost pacijenata i uzrokuje ponovnu hospitalizaciju (71). Pokazalo se da da bi trebalo obratiti pozornost kod propisivanja antipsihotika kod osoba s demencijom zbog povećane smrtnosti unutar mjesec dana od uvođenja lijeka (72).

Osobe starije od 65 godina u prosjeku uzimaju više od 4 lijeka za različite bolesti. Treba obratiti pažnju na interakcije antidepresiva iz skupine SIPPS s varfarinom (produljenje protrombinskog vremena) te s acetilsalicilnom kiselinom (zbog rizika od gastrointestinalnog krvarenja). Antacidi mogu utjecati na apsorpciju antipsihotika. Treba obratiti pažnju na inhibitore i induktore jetrenih enzima zbog utjecaja na koncentraciju lijekova u organizmu. Antiaritmici u kombinaciji s nekim antipsihoticima utječu na provođenje srčanih impulsa, a antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivan učinak antipsihotika (37). Stoga bi ljekarnici mogli imati važnu ulogu u prepoznavanju i rješavanju terapijskih problema.

Kao najdostupniji zdravstveni radnici, ljekarnici mogu imati bitnu ulogu u ranom otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja (MCI) (73). Osim toga, skrbnici oboljelih od Alzheimerove bolesti mogu imati koristi od ljekarnika u vidu dobivanja svih informacija vezanih uz korištenje, učinkovitost, nuspojave lijekova, dobivanje informacija o samoj bolesti, mogućim interakcijama (74).

Bitna uloga ljekarnika je i u samoliječenju. Oboljeli, njihovi skrbnici, ali i drugi ljudi koji žele spriječiti razvoj bolesti, koriste dodatke prehrani ili bezreceptne lijekove stoga je vrlo važno da dobe točne informacije o učinkovitosti i sigurnosti takvih pripravaka (75).

2. Cilj istraživanja

Svjetsko stanovništvo, a tako i stanovništvo Republike Hrvatske nalazi se u procesu demografskoga starenja. Udio stanovnika starijih od 65 godina 2011. godine u Hrvatskoj iznosio je 17,7%, a u Europskoj uniji 17,5%. Očekuje se da bi 2050. godine udio starog stanovništva mogao biti 26,2%. Incidencija Alzheimerove bolesti kod osoba starijih od 65 godina iznosi 5%, a nakon 85. godine života do 50% populacije je u početnom stadiju bolesti. Iz toga proizlazi da će broj osoba s Alzheimerovom bolesti jako porasti. Stoga se razvijaju nacionalne strategije za borbu protiv Alzheimerove bolesti, a Svjetska zdravstvena organizacija je 2012. godine proglasila demenciju javnozdravstvenim prioritetom. Glavni ciljevi su rano prepoznavanje, dijagnoza, dostupnost liječenja bolesti te uspostava koordiniranog sustava potpore osobama koje boluju od Alzheimerove bolesti, njihovim obiteljima i njegovateljima u svrhu poboljšanja kvalitete njihova liječenja i zbrinjavanja. Između ostaloga se navodi važnost senzibilizacije stručnih osoba koji dolaze u kontakt s osobama starije životne dobi kako bi prepoznali rane simptome bolesti (76).

Iako ljekarnici tu nisu navedeni, mogli bi biti uključeni u rano prepoznavanje bolesti. Ljekarnici svakodnevno dolaze u kontakt sa starijim osobama. Štoviše, mnogi ljudi vrlo često redovito dolaze u istu ljekarnu što povećava šansu za uočavanje promjena u ponašanju pacijenata. Stoga bi ljekarnici mogli biti uključeni u profesionalnu edukaciju za rano prepoznavanje bolesti (77).

Cilj ovog rada je opisati uloge i kompetencije koje ljekarnici iz javnih ljekarni imaju u prepoznavanju i liječenju Alzheimerove bolesti te pokazati da bi trebali biti važan član multidisciplinarnog tima. U radu je prikazano na koje načine ljekarnici mogu sudjelovati u prevenciji bolesti, u savjetovanju o dodacima prehrani, u ranom prepoznavanju bolesti, davanju savjeta vezanih uz terapiju, rješavanju medikacijskih pogrešaka te na koji način mogu pomoći obiteljima oboljelih, odnosno neformalnim njegovateljima.

3. Materijali i metode– sustavni pregled saznanja o temi

Pretraživanje relevantne znanstvene i stručne literature, baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, pretraživanje baza podataka PubMed, Hrčak, Google Scholar. Ključne riječi korištene za pretraživanje baza: Alzheimers disease, dementia, ageing, Alzheimers risc factors, Alzheimers symptoms, beta-amyloid, tau protein, Alzheimers treatement, pharmacokinetics, pharmacodynamics, Alzheimer caregivers, Alzheimerova bolest, Alzheimer njegovatelji, pharmaceutical care, pharmacist role in alzheimers, alzheimers supplements, community pharmacy dementia, pharmacist and dementia caregivers, pharmacists public health involvment dementia, dietary supplements dementia, Gingko biloba, physical activity dementia, pharmacists use dementia screening tool, pharmacist and dementia caregivers.

4. Rasprava

Ljekarnici kao eksperti za farmakoterapiju, svojim znanjem, vještinama i stavovima, mogli bi surađivati s ostalim zdravstvenim radnicima unutar multidisciplinarnog tima. Zdravstvenoj zaštiti mogu doprinijeti prepoznavanjem, rješavanjem te prevencijom terapijskih problema, osiguranjem sigurne i pravilne upotrebe lijekova, davanjem informacija o lijekovima, promicanjem adherencije te sudjelovanjem u prevenciji bolesti te provođenjem aktivnosti za promicanje zdravog stila života (78).

Ljekarnici u javnim ljekarnama imaju ograničeni izravni pristup kliničkim podacima pacijenata i drugim zdravstvenim radnicima. Međutim najdostupniji su zdravstveni radnici, bez potrebe za prethodnim dogovaranjem sastanka s pacijentima. To pacijentima daje mogućnost traženja savjeta za manje zdravstvene probleme ili prevenciju, a ponekad traže savjet i za ozbiljnije probleme prije nego što traže liječničku pomoć. Stoga su ljekarnici u dobroj poziciji kao veza između pacijenta i drugih zdravstvenih radnika, najčešće liječnika opće prakse (78).

4.1. Uloga ljekarnika u savjetovanju o dodacima prehrani za prevenciju demencije

Ne postoji učinkovito farmakološko liječenje koje bi odgodilo, izliječilo ili promijenilo tijek bolesti. Upalni procesi i oksidativni stres koji su povezani s kognitivnim oštećenjem i demencijom pokazuju da bi važnu ulogu u prevenciji mogla imati prehrana. Neki nutrijenti su pokazali učinak na neurogenezu i neuronalno povezivanje bitno za funkcioniranje mozga. Provedeno je nekoliko istraživanja o utjecaju određenih načina prehrane (mediteranska dijeta, ketogena prehrana, DASH-eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension), određenih namirnica ili zasebnih nutrijenata (omega-3 polinezasićene masne kiseline) s učinkom na smanjenje upalnih procesa i oksidativnog oštećenja. Istraživanja pokazuju pozitivan učinak fizičke aktivnosti na kognitivne sposobnosti kao i kognitivne vježbe za poboljšanje pamćenja. Napravljen je sustavni pregled utjecaja prehrane i dodataka prehrani na blagi kognitivni poremećaj (MCI). U pregled su uključena randomizirana kontroliana istraživanja provedena na pacijentima s MCI usredotočena na prehranu i dodatke prehrani. Pregled uključuje folnu

kiselinu, kombinaciju folne kiseline, vitamina B12 i B6, Gingko biloba, omega-3 masne kiseline (EPA i DHA), vitamin E, krom, flavonoide iz kakaa, sok od divljih borovnica. Od načina prehrane obuhvaćena je prehrana s visokim udjelom zasićenih masnih kiselina i visokim glikemijskim indeksom te prehrana s niskim udjelom zasićenih masti i niskim glikemijskim indeksom te prehrana s visokim i niskim udjelom ugljikohidrata (79).

Pokazalo se da vitamin E, u obliku alfa-tokoferola, nema značajnog učinka na progresiju MCI do demencije i/ili Alzheimerove bolesti niti na kognitivnu funkciju (79,80). Međutim učinak ovisi o obliku primjenjivanog vitamina E pa bi suplementacija kompleksom vitamina E mogla imati učinak (80). Unos različitih kombinacija vitamina E unutar prehrambenih namirnica može imati bolji učinak na kognitivne sposobnosti. Potrebno je napraviti još istraživanja (79).

Istraživanja pokazuju da flavoniodi iz kakaa poboljšavaju kognitivne sposobnosti zbog nuroprotektivog učinka ili učinka na upalu. Potrebno je izvršiti još istraživanja (79).

Niske razine folata i drugih vitamina iz B skupine u organizmu povezuju se sa smanjenom kognitivnom funkcijom, a povećani unos vitamina B povezuje se s boljim kognitivnim performansama. Vitamini B bitni su za metabolizam homocisteina, a povišene razine homocisteina povezane su sa smanjenom memorijom i pažnjom. Suplementacija vitaminima B9, B6 i B12 rezultirala je smanjenjem atrofije mozga kod MCI. Međutim neka istraživanja ukazuju da vitamini iz B skupine nemaju učinka na kognitivne sposobnosti pa su potrebna dodatna istraživanja (79).

Polinezasićene masne kiseline (eng. Polyunsaturated Faty Acid, PUFA) zbog svojeg protuupalnog djelovanja povezuju se sa poboljšanjem kognitivnih funkcija. Omega-3-masne kiseline, posebno dokosaheksaenska (DHA) ključne su u sastavu neuronalnih membrana u mozgu i bitne su za neurogenezu i funkcioniranje neurona. Suplementacija s DHA i EPA (eikosapentaenska) masnim kiselinama rezultira poboljšanjem memorije, a suplementacija samo s DHA s poboljšanjem pažnje. Pošto su rezultati meta-analiza suprotni, potrebna su dodatna istraživanja.

U svakodnevnim situacijama, osobe unose cjelovite namirnice iz prehrane što uključuje brojne interakcije među nutrijentima te bi njihovo međudjelovanje moglo biti zaslužno za koristan učinak, a ne svaki nutrijent za sebe. Neka istraživanja pokazuju pozitivan učinak

ketogene dijete i dijete s klaorijskom restrikcijom u prevenciji Alzheimerove bolesti. Protektivni učinak pokazuje i mediteranska prehrana zbog protuupalnih učinaka (79).

Meta-analiza randomiziranih kontroliranih istraživanja s patentiranim Ginkgo biloba ekstraktom EGb 761 u dnevnoj dozi od 240mg primjenjivanim 22-24 tjedana pokazuje poboljšanje u ponašajnim i psihičkim simptomima demencije (eng. Behavioural And Psychological Symptoms Of Dementia, BPSD), osim deluzije, halucinacije i euforije. Ista analiza navodi da se smanjenjem tih simptoma kod pacijenata, smanjuje i stres i tjeskoba kod njegovatelja (82). Nema dovoljno dokaza da ekstrakt djeluje na sprječavanja napredovanja MCI u demenciju i potrebno je napraviti još istraživanja (83). Jedna studija pokazala je pojačani učinak donepezila u kombinaciji s Gingko biloba ekstraktom EGb 761 (84), međutim premalo je dokaza koji bi podržali tu tvrdnju i potrebna su dodatna istraživanja. Ekstrakt se dobro podnosi i siguran je za primjenu te bi mogao biti kandidat za primjenu kod pacijenata koji ne podnose inhibitore acetilkolinesteraze ili memantin (83). Kod mladih zdravih dobrovoljaca, ekstrakt Gingko bilobe EGb 761 nije pokazao veći rizik od krvarenja (85), kao ni interakcije s acetilsalicilnom kiselinom i dugim antikoagulansma (86). Međutim nema istraživanja na starijim pacijentima s brojnim komorbiditetima kao što su gastrointestinalna krvarenja ili oštećenje bubrega. Stoga su potrebna dodatna ispitivanja (83).

Fizička aktivnost ima učinka u prevenciji razvoja demencije. Pozitivne učinke pokazuje intenzivno vježbanje, lagana tjelovježba, vrtlarenje (87). Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije su 150 minuta tjelovježbe na tjedan (88).

Slobodne aktivnosti kao što su čitanje, društvene igre, sviranje glazbenih instrumenata, ples povezane su sa smanjenim rizikom od razvoja demencije (89).

Provedeno je nekoliko istraživanja o ulozi ljekarnika u prevenciji Alzheimerove bolesti i korištenju dodataka prehrani.

U Norveškoj je 2014./2015. godine provedeno presječno istraživanje u javnim ljekarnama, a ispitanici su bili ljekarnici. Cilj je bio istražiti stav i profesionalnu praksu u vezi sa savjetovanjem i prodajom dodataka prehrani osobama oboljelim od demencije te je ispitano koliko se farmaceuti osjećaju odgovornima za sigurnost osoba s demencijom prilikom prodaje dodataka prehrani. Većina ispitanika smatra da su liječnici opće prakse prvi po odgovornosti za sigurnost za oboljele od demencije i sebe smatraju manje odgovornima. Da dodaci

prehrani imaju simptomatski i profilaktički učinak na demenciju, smatra 9% ispitanika. Oko polovice ispitanika savjetuje pacijente o nuspojavama. Interakcije lijekova i dodataka prehrani provjerava 16% ispitanika. Jedna četvrtina ispitanika pita o upotrebi lijekova na recept kod prodaje dodataka prehrani, dok ih 2% pita o korištenju dodataka prehrani kad izdaju lijekove na recept. Samo 25% ispitanih je izvijestilo da ima pristup znanstvenim informacijama o svim ili većini dodataka prehrani koje prodaju u ljekarnama. Osam posto ih primijetilo nesigurnu primjenu dodataka prehrani, a 6% ispitanika je bilo podučavano o savjetovanju osoba oboljelih od demencije. Stupanj edukacije je u nekoj mjeri utjecao na ponašanje u profesionalnoj praksi. Istraživanje je pokazalo da se ljekarnici smatraju manje odgovornima za sigurnost primjene dodataka prehrani te imaju ograničeno iskustvo s nesigurnom primjenom dodataka prehrani. Istraživači su zaključili da ima potencijala za napredak glede alata i edukacije ljekarnika kako bi mogli pravilno savjetovati oboljele od demencije koji koriste dodatke prehrani (90).

4.2. Uloga ljekarnika u ranom otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja (MCI)

Zbog starenja populacije i sve duljeg očekivanog životnog vijeka, povećava se broj oboljelih od Alzheimerove bolesti što postaje sve veći javnozdravstveni problem. Kako ne postoji lijek za izlječenje bolesti, jako je bitna rana detekcija i prevencija (73). Ljekarnici u javnim ljekarnama postaju sve više orijentirani na pacijente. Kao najdostupniji zdravstveni radnici mogli bi imati bitnu ulogu u ranom otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja, ali i u smanjenju troškova vezanih uz dijagnostiku. Povećavanjem uloge primarne zdravstvene zaštite, usluge mogu biti i do 40% jeftinije od usluga specijalista. To bi moglo dovesti do stvaranja novih profesionalnih uloga u primarnoj zaštiti i rasteretiti specijaliste (91).

Koristi ranog otkrivanja kognitivnog oštećenja su rano uvođenje terapije i odgađanje pogoršanja simptoma, planiranje budućih zdravstvenih i financijskih potreba, uključivanje u grupe za podršku, mogućnost promjena u načinu života prije pogoršanja bolesti (92).

U Španjolskoj je provedeno presječno istraživanje u javnim ljekarnama o razvoju uloge ljekarnika u ranom otkrivanju pacijenata s blagim kognitivnim oštećenjem kako bi ih što prije usmjerili specijalistima neurologije ili psihijatrije radi dijagnoze. Cilj istraživanja bio je

razviti alat za učinkovito otkrivanje MCI među ispitanicima koji nisu smješteni u ustanove. Prepoznavanjem čimbenika rizika za razvoj MCI u starijih osoba i primjena modela temeljenih na algoritmima strojnog učenja, razvijeno je stablo odlučivanja i alat za predviđanje, kako bi se povećala učinkovitost probira tj. da bi se dobilo što više pozitivnih rezultata u testovima koji otkrivaju MCI. Istraživači smatraju da su javne ljekarne najprikladnije za provođenje probira. U ispitivanju je sudjelovalo 728 osoba starijih od 6 godina. U obzir se uzimalo167 varijabli kao što su dob, spol, stupanj obrazovanja, satovi spavanja kroz dan, učestalost čitanja, korišteni lijekovi. Za otkrivanje mogućeg blagog kognitivnog oštećenja korišteno je dva testa: Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) i Mini-Mental State Exemination (MMSE). Ispitanici koji su bili pozitivni na testovima, usmjereni su specijalistima za određivanje dijagnoze.

Identificirano je 17% osoba s rizikom od blagog kognitivnog oštećenja. Istraživanje je pokazalo povezanost duljine spavanja, ženski spol, stupanj edukacije te korištenje psihoanaleptika, antidepresiva i nesteroidnih protuupalnih lijekova s razvojem MCI. Rezultati koje su dobili pomoću razvijenih algortama, podudaraju se s postojećim istraživanjima na MCI. Ispitivači zaključuju da su ljekarnici najdostupniji zdravstveni radnici koji bi mogli imati vrlo bitnu ulogu u ranoj detekciji kognitivnog oštećenja (73). Kognitivna oštećenja češća su kod starijih pacijenata s drugim komorbiditetima (hipertenzija, dijabetes, depresija) koji su najčešći pacijenti u ljekarnama te posjećuju ljekarne svaka 2 tjedna. Zato bi testovi za određivanje kognitivnih oštećenja mogli biti uključeni u ljekarničku praksu s ciljem što ranijeg usmjeravanja osoba k specijalistima (93).

Rano otkrivanje kognitivnog oštećenja bitno je i zbog utjecaja na adherenciju propisane terapije i za što kvalitetniju zdravstvenu skrb. Idealni alat za otkrivanje trebao bi biti osjetljiv, brz, jednostavan te prihvatljiv pacijentima. Ne bi trebao izazvati nepotrebne negativne emocije zbog lažno pozitivnih rezultata. Trebao bi dati što manji broj lažno negativnih rezultata te ne bi trebao ovisiti o stupnju edukacije, jeziku ili etničkoj pripadnosti (94). Dostupno je mnogo probirnih testova, no 40%-75% pacijenata s demencijom ostaje neprepoznato od strane primarne zdravstvene zaštite (95). Glavni razlog nekorištenja testova je manjak vremena (96). U ljekarnama, kao i kod liječnika opće prakse ili patronažnih sestara, mogao bi biti koristan Mini-Cog test (94). Provođenje testa traje oko 3-5 minuta. Ispituje se neposredno prisjećanje triju nepovezanih riječi te crtanje sata. Test je brz i jednostavan.

Problemi u rješavanju zadataka i jednostavno bodovanje mogu uputiti na postojanje kognitivnog oštećenja koje zahtjeva daljnju obradu u kognitivnoj ambulanti. Ako je pacijent u mogućnosti ponoviti sve tri riječi nakon crtanja sata ili 1-2 riječi uz pravilno nacrtan sat, test je negativan. Ako pacijent ne može ponoviti ni jednu riječ, ili može ponoviti 1-2 riječi ali je sat netočno nacrtan, test je pozitivan (37). Prisjećanje triju riječi ispituje kratkoročno pamćenje. Crtanjem sata ispituje se verbalno razumijevanje, dugoročno pamćenje, konceptualizacija (razumijevanje ideje sata) te izvršno funkcioniranje (organiziranje rojeva i kazaljki). Najčešće se kazaljke postavljaju u položaj 11:10h ili 8:20h. Za rješavanje je potrebna samo olovka i papir. Mini-Cog nije dijagnostički instrument, već služi za lakše prepoznavanje pojedinaca sa visokim rizikom od razvoja demencije (94).

Ljekarnici su u jako dobroj poziciji za prepoznavanje pacijenata s rizikom od razvoja kognitivnog oštećenja. Mogu prepoznati rane znakove pogoršanja svakodnevnih aktivnosti npr. nepravilnosti u korištenju terapije tijekom izdavanja lijekova ili dodataka prehrani pacijentima. Ljekarnicima bi Mini-Cog test mogao biti koristan za objektivnu ocjenu kognitivne funkcije. Test bi također mogao potaknuti ljekarnika da provjeri koje lijekove troši pacijent kako bi identificirao one koji utječu na kogniciju poput benzodiazepina ili onih s antikolinergičnim učinkom. Rezultat na testu mogao bi pomoći u odabiru najboljeg farmaceutskog oblika i pakiranja lijeka kojeg bi pacijent mogao trošiti kako bi se povećala adherencija. Ljekarnik bi rezultate testa i probleme trebao rješavati u suradnji s liječnikom opće prakse (94).

Poznato je da su stanja poput hipertenzije, ateroskleroze, atrijske fibrilacije i moždanog udara povezana s povećanim rizikom od razvoja Alzheimerove bolesti (97,98). Atrijska fibrilacija je prekursor za moždani udar i kognitivno oštećenje jer utječe na protok krvi u mozgu. Stoga pacijenti s atrijskom fibrilacijom imaju lošije rezultate na kognitivnim testovima (99). Jedno istraživanje pokazalo je značajnu slabije rezultate MMSE testa pacijenata s atrijskom fibrilacijom u odnosu na kontrolnu grupu (100). Drugo istraživanje pokazalo je da čak 56% pacijenata s atrijskom fibrilacijom ima neku vrstu kognitivnog oštećenja ili demenciju (101). Postoji i poveznica između korištenja varfarina i smanjenog rizika od kognitivnog oštećenja kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom (102). Zanimljivo je i istraživanje koje je pokazalo da pacijenti s atrijskom fibrilacijom, koji koriste oralne antikoagulanse i čiji rezultat na MMSE testu je manji od 23, imaju lošije regulirani INR (eng. International Normalized Ratio) (103).

Napravljeno je i istraživanje na 386 pacijenata starijih od 60 godina koji koriste antikoagulantnu terapiju, a prethodno im nije dijagnosticirano kognitivno oštećenje ni demencija. Istraživanje je provedeno u SAD-u u antikoagulantnoj klinici koju vodi farmaceut, ali ispitanici su vanbolnički pacijenti koji nisu smješteni u nikakvu ustanovu. Korišten je Mini-Cog test. Cilj je bio pronaći povezanost između rezultata testa i karakteristika pacijenata kao što su demografske karakteristike, povijest bolesti, potrošnja lijekova te uspješnost provođenja antikoagulantne terapije. Mini-Cog test bio je negativan kod 18% ispitanika te su o tome bili obavješteni njihovi obiteljski liječnici radi daljnje obrade. Petorici pacijenata na kraju je dijagnosticirana Alzheimerova bolet. Istraživanje je pokazalo da bi probirne kognitivne testove kao što je Mini-Cog mogli koristiti ljekarnici s ciljem pravodobnog prepoznavanja mogućeg kognitivnog oštećenja. I ovdje je zaključeno da su ljekarnici u vrlo dobroj poziciji zbog svakodnevnog kontakta s pacijentima i njihovim obiteljima. Rano otkrivanje pogoršanja kognitivnih funkcija omogućilo bi da se prilagodi terapija i plan skrbi takvim pacijentima (97).

U SAD-u je 2008. godine u 12 javnih ljekarni, tijekom 6 mjeseci, proveden probir kognitivne memorije i program preporuke (eng. Cognitive Memory Screening and Referral Program, CMSRP) (92). Cilj je bio ocijeniti učinak ljekarnika u ranoj detekciji Alzheimerove bolesti, usmjeravanje potencijalno oboljelih njihovim obiteljskim liječnicima za daljnju dijagnostiku, zadovoljstvo pacijenata s novom naprednom uslugom u ljekarnama i da li su vojni platiti uslugu. Napravljeni su plakati i brošure s informacijama o Alzheimerovoj bolesti i dostupnosti testova za probir. Za testiranje se trebao dogovoriti termin i ispitanici su potpisali informirani pristanak. Uključeni su pacijenti za koje su ljekarnici smatrali da bi mogli imati koristi ili prema znakovima upozorenja Američke udruge za Alzheimerovu bolest (104): gubitak pamćenja koji remeti svakodnevni život, izazov u planiranju, teškoće u obavljanju kućanskih poslova, dezorijentiranost u prostoru i vremenu, problemi s govorom ili pisanjem, gubitak predmeta, povlačenje iz društvenog života i radnog mjesta, promjene raspoloženja ili osobnosti. Ljekarnici su imali posebnu edukaciju o Alzheimerovoj bolesti, brizi za pacijente, načinu provođenja testiranja i, te načinu odabira pacijenata. Testovi za probir morali su biti laki za korištenje, brzi te su morali dati korisne i smislene rezultate. Korišteni su Mini-Cog test i test verbalne fluentnosti. Test verbalne fluentnosti je često korišten i pouzdan test prisjećanja riječi, a mjeri kratkoročno pamćenje, sposobnost pronalaženja riječi, izgovaranje,

semantičko pamćenje i jezik. Nakon testiranja, ljekarnici su provodili savjetovanje pacijentima ili njegovateljima. Sudjelovao je 161 pacijent, većinom žene, prosječne starosti 65 godina. Identificirano je 33% pacijenata koji su upućeni na daljnju obradu, a od toga njih 70% je planiralo otići liječniku. Nakon testiranja, za 45-90 dana, ljekarnici su napravili telefonsku anketu s ispitanicima o zadovoljstvu s uslugom i da li su voljni platiti. Anketirano je 72% pacijenata koji su prethodno bili upućenu liječniku. Njih 56% je bilo spremno platiti uslugu. Prema pratećoj anketi, sam 21% onih koji su bili upućeni liječniku je unutar 60 dana otišlo. Ispitanici su bili vrlo zadovoljni ili zadovoljni uslugom. Ispitivači su zaključili da ljekarnici mogu pomoći u prepoznavanju pacijenata s rizikom od nastanka Alzheimerove bolesti primjenom jednostavnih i brzih testova, informirati pacijente i njegovatelje o bolesti te biti plaćeni za provedene usluge. Proširena uloga ljekarnika i uključenost u brigu za oboljele od Alzheimerove bolesti može poboljšati kliničke ishode ali i kvalitetu života njegovatelja. To zahtjeva kontinuirani razvoj i uključivanje ljekarnika u lokalne udruge za Alzheimerovu bolest, učenje i mentoriranje studenata farmacije, sudjelovanje u širenju svjesnosti o bolesti te objavljivanje i prezentiranje profesionalnih aktivnosti (92).

Napravljeno je i jedno malo istraživanje u SAD-u u 2 javne ljekarne o stavovima i zadovoljstvu pacijenata prema provođenju testova za otkrivanje demencije od strane farmaceuta. Sudjelovalo je 26 pacijenata starosti između 60 i 79 godina bez dijagnoze bilo kakvog oštećenja memorije. Prethodno se dogovorio termin testiranja koje je trajalo 30-45 minuta po pacijentu. Ispitanici su potpisali informirani pristanak. Ljekarnici koji su provodili testiranje, prethodno su polazili tečaj i educirali se o provođenju testa i samoj bolesti. Provodili su se test crtanja sata, MMSE i test verbalne fluentnosti. Pacijenti s negativnim rezultatima poslani su na daljnju medicinsku obradu. Ispitanici su iskazali zadovoljstvo testiranjem od strane educiranog ljekarnika, 92% je bilo voljno godišnje sudjelovati u testiranju, a 100% njih je iskazalo prikladnost provođenja testiranja u ljekarni dok je 45.5% bilo voljno platiti uslugu. Istraživanje je pokazalo da bi javne ljekarne mogle biti prikladno i pouzdano mjesto provođenja probirnih kognitivnih testova od strane ljekarnika dodatno educiranih iz područja kognitivnih oštećenja (105).

4.3. Uloga ljekarnika u savjetovanju oboljelih od Alzheimerove bolesti i rješavanju medikacijskih pogrešaka

Ljekarnici iz javnih ljekarni mogu imati bitnu ulogu u potpori osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti i njihovih njegovatelja. Na Malti je 2014. godine napravljeno ispitivanje među javnim ljekarnicima o njihovom znanju o Alzheimerovoj bolesti, farmakološkom liječenju te bihevioralnim i psihičkim simptomima (BPSD). Rezultati su pokazali ograničeno znanje zbog čega oboljeli i njihovi njegovatelji nisu dobili potrebne savjete i potporu bitne za poboljšanje kvalitete života. Ispitivanje je pokazalo da ljekarnici nemaju dovoljno znanja o čimbenicima rizika, liječenju te problemima njegovatelja. Zaključak je da ljekarnici trebaju dodatnu edukaciju i nove vještine kako bi mogli utjecati na rano otkrivanje bolesti i doprinijeti poboljšanju kvalitete života oboljelih i njihovih njegovatelja (106). Slično ispitivanje provedeno je i u Ujedinjenim Arapskim Emiratima sa sličnim rezultatima (107).

S druge strane, istraživanja pokazuju bitan doprinos ljekarnika u upravljanju terapijom oboljelih od demencije. Liječenje i briga za oboljele od demencije je vrlo složena. Kako je više od 90% oboljelih od demencije starije od 65 godina, dolazi do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici, prisutni su drugi komorbiditeti te politerapija. Zato može doći do neželjenih interakcija i nuspojava, a i sama bolest dovodi do lošije adherencije. Ni u jedne smjernice za liječenje određenih bolesti nema preporuka za liječenje tih bolesti kod oboljelih od demencije. Isto tako u smjernicama za liječenje demencije nisu uvrštene preporuka za liječenje drugih komorbiditeta. Zato se javljaju poteškoće u terapiji pacijenata s demencijom i u liječenju je potreban multidisciplinarni tim. Kao stručnjaci za lijekove vrlo važnu ulogu imaju ljekarnici u osiguranju učinkovite i sigurne primjene lijekova. Napravljen je sustavni pregled o utjecaju farmaceuta na korištenje lijekova, kvalitetu života i ishod liječenja oboljelih od demencije (108). Pokazano je da upravljanje terapijom od strane farmaceuta pomaže u poboljšanju kvalitete života oboljelih i njihovih skrbnika. Ljekarnici su, davanjem informacija o bolesti njegovateljima, poboljšali adherenciju. Ljekarnici su imali intervencije u vidu ukidanja lijekova iz terapije (eng. deprescribing). Polovica pacijenata s demencijom, koji nisu smješteni u ustanove, koristi 5 ili više lijekova (109). U prosjeku ti pacijenti troše 10 različitih lijekova (110), od kojih mnogi imaju antikolinergične ili sedativne učinke koji pogoršavaju bolest (108). Jedno istraživanje u Japanu, u domu za starije

usporedilo je kvalitetu života i mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti 3 i 6 mjeseci nakon ukidanja benzodizepina po preporuci farmaceuta. Kvaliteta života je ostala ista kao i prije ukidanja lijekova dok se malo poboljšalo izvođenje svakodnevnih aktivnosti. To se objašnjava time što se kvaliteta života svejedno pogoršava starenjem. Zaključeno je da ljekarnici imaju bitnu ulogu u upravljanju terapijom, ali potrebno je napraviti još istraživanja (111). Studija iz Norveške pokazala je važnost ljekarnika u prepoznavanju prisutnosti antikolinergičnih lijekova u terapiji oboljelih od demencije te utjecaja na njihovo ukidanje. Antiolinergični lijekovi mogu stupiti u interakcije s inhibitorima kolinesteraze i smanjiti njihov učinak (108). Antikolinergični učinak imaju brojni lijekovi: antiemetici, antiaritmici, bronhodilatatori, antihistaminici, psihotropni lijekovi (112). Korištenje tih lijekova posebno u kombinaciji sa sedativima povezuje se za značajno povećanim rizikom od hospitalizacije i smrti oboljelih od Alzheimerove bolesti (113).

Preporuke za liječenje bihevioralnih i psihičkih simptoma (BPSD) su korištenje nefarmakoloških mjera no ponekad je nužno upotrijebiti lijekove. Studija iz SAD-a pokazuje bitnu funkciju kliničkog farmaceuta u rješavanju bihevioralnih i psihičkih simptoma. U istraživanju su sudjelovali bolesnici smješteni u domu za starije kod kojih nefarmakološke mjere nisu imale učinka. Klinički farmaceut je u suradnji s liječnikom odabrao prikladnu plan liječenja i praćenja pacijenata. To je bila pilot- studija s 11 ispitanika tijekom razdoblja od mjesec dana pa je potrebno napraviti još istraživanja (108). Napravljena je i meta-analiza o učinku ukidanja antipsihotika kod oboljelih od demencije. Pokazalo se da skupina kojoj su se ukinuli antipsihotici nije došlo do pogoršanja BPSD u odnosu na skupinu koja ih je nastavila trošiti (114). Ako je antipsihotik potreban, mora biti korišten u najnižoj učinkovitoj dozi u što kraćem razdoblju da se ublaže simptomi agitacije, agresije i psihoze, a izbjegnu nuspojave kao što su cerebrovaskularni događaji (115).

U Ujedinjenom Kraljevstvu proučavana je važnost uloge javnog ljekarnika u ograničavanju upotrebe antipsihotika kod bihevioralnih i psihičkih simptoma oboljelih od demencije. Ispitanici su bili ljekarnici iz javnih ljekarni, a cilj je bio istražiti njihovo iskustvo, znanje i ograničenja. Problemi ljekarnika su nedostatak samopouzdanja, poteškoće u suradnji s drugim zdravstvenim radnicima te nedostatak pristupa medicinskoj dokumentaciji pacijenata. Zaključeno je da je potrebna edukacija i usavršavanje vještina te uspostava multidisciplinirano tima gdje bi ljekarnici imali bitnu ulogu u upravljanju terapijom (116).

U Japanu je, od 2012. do 2014. godine, provedeno istraživanje vezano uz doziranje donepezila. Ljekarnici su anketirali pacijente koji su trošili donepezil u dozi od 5mg dnevno da bi dobili uvid u kvalitetu života, provjerili su im sposobnost gutanja pomoću testa ponavljanog gutanja sline (eng. Repetitive Saliva Swallowing Test, RSST) te su anketirali njegovatelje također vezano uz kvalitetu života. Kod 27 pacijenata koji su duže od 4 tjedna trošili donepezil u dozi od 5mg dnevno, ljekarnici su, u dogovoru s obiteljskim liječnikom, preporučili povećanje doze na 10mg dnevno te su nakon 16 tjedana ponovili ankete i RSST. Ispitivanje je pokazalo da se stanje pacijenata poboljšalo 16 tjedana nakon povećanja doze donepezila. Poboljšanje se vidjelo na testu gutanja i svakodnevnog funkcioniranja (tuširanje, oblačenje). Posljedični se poboljšala i kvalitete života njegovatelja u vidu smanjenja osobnog napora (117). Iako donepezil ne mijenja tijek bolesti, animalna ispitivanja pokazuju da utječe na broj neurona (118). Ispitivači zaključuju da upravljanje terapijom oboljelih od Alzheimerove bolesti, u suradnji s liječnicima, može poboljšati kvalitetu života oboljelih i njihovih njegovatelja (117).

Za osobe s demencijom može biti vrlo teško pridržavati se terapije zbog složenosti režima terapije i same prirode bolesti. Neredovito korištenje lijekova dovodi do pogoršanja bolesti i češće potrebe za hospitalizacijom. Adherencija kod oboljelih od demencije je 17%-42% a terapiju prijevremeno prekida od 37% pa čak do 80% bolesnika. Uzroci su starija životna dob, loš izbor lijekova, istovremeno korištenje više lijekova te troškovi lijekova (119). Postoje brojni načini pomoću kojih ljekarnici mogu utjecati na adherenciju, a pristup treba biti individualan. Neki od načina su pojednostavnjenje uputa za primjenu pomoću pisanih i vizualnih materijala, organiziranje lijekova u posebne spremnike za svaki dan posebno, kontaktiranje pacijenata telefonski, pojednostavljenje režima doziranja, prilagodba režima doziranja svakodnevnom ritmu dnevnih aktivnosti (120). Međutim to je korisno samo u ranom stadiju bolesti, a kasnije glavnu ulogu u primjeni lijekova imaju njegovatelji.

Osim utjecajem na terapiju, ljekarnici mogu i na druge načine doprinijeti poboljšanju brige za oboljele. Pokazalo se da posebno educirani klinički farmaceuti mogu educirati druge zdravstvene radnike koji brinu za oboljele u domovima za starije o upravljanju BPSD putem personaliziranog pristupa ili educiranjem o svjesnosti o demenciji (108).

Bol kao simptom vrlo često ostaje neprepoznat kod oboljelih od demencije (121). Često se javlja u kombinaciji s bihevioralnim i psihičkim simptomima kada se manifestira kao agitacija. Liječenjem boli ublažavaju se i BPSD, a time se i smanjuje potreba za korištenjem antipsihotika. U Sjevernoj Irskoj anketirani su ljekarnici iz javnih ljekarni o njihovom iskustvu, stavovima prema pacijentima s demencijom te se ispitivalo njihovo znanje o liječenju bolova kod tih pacijenata. Istraživanje je pokazalo da ljekarnici često dolaze u kontakt s osobama s demencijom te imaju pozitivan stav prema njima. Najčešći problemi s kojima se ljekarnici susreću vezani su uz adherenciju, formulacije primjenjivanih lijekova zbog poteškoća s gutanjem i primjenu antipsihotika. Ljekarnici imaju važnu ulogu u ranom prepoznavanju problema s gutanjem kako bi se mogle primijeniti prikladne formulacije lijekova. Ispitivanje je pokazalo nesigurnost ljekarnika u liječenju boli kod pacijenata s demencijom. I ovdje se naglašava dobra pozicija ljekarnik i česti kontakt s oboljelima, ali i potreba za dodatnom edukacijom na tom području (121).

Dokazi iz postojeće literature pokazuju učinkovitost intervencija ljekarnika u poboljšanju kvalitete života, korištenju lijekova i ishodu liječenja te u smanjenju troškova liječenja. Potrebno je napraviti još istraživanja o drugim ulogama ljekarnika kao što je podizanje svijest o demenciji (108).

Kod bolesnika s Alzheimerovom bolesti treba paziti i na oralno zdravlje. Bolest uzrokuje promjene u ustima te zahtjeva specifično stomatološko liječenje, ovisno o stadiju bolesti. U ranom stadiju bolesti, skrbnik treba imati uvid i pomagati u održavanju oralne higijene, dok u kasnijem stadiju kada bolesnik ne može sam, njegovatelj treba preuzeti skrb (37). Ovdje ljekarnik može imati ulogu u naglašavanju važnosti održavanja oralne higijene.

U Ujedinjenom Kraljevstvu napravljeno je malo istraživanje o izazovima vezanim uz terapiju za liječenje demencije od strane oboljelih i neformalnih njegovatelja te potencijalna uloga javnih ljekarnika (117). Ispitivanje se sastojalo od intervjuiranja neformalnih njegovatelja, pacijenata te patronažnih sestara i ljekarnika. Jedan od problem kod njegovatelja je neznanje vezano uz terapiju i izazovi s bihevioralnim i psihičkim simptomima. Ljekarnici bi trebali imati bitnu ulogu u pružanju podrške njegovateljima u davanju terapije oboljelima. Ljekarnici bi trebali pomoći u organiziranju lijekova i razviti strategije za izbjegavanje medikacijskih pogrešaka. Upravljanje terapijom oboljelih od demencije je vrlo složeno i ljekarnici su u jako

dobrom položaju za rješavanje tih problema. Ljekarnici bi trebali biti dio multidisciplinarnog tima koji skrbi za oboljele od demencije. Međutim i tu se navodi potreba za dodatnom edukacijom ljekarnika (117).

4.4. Uloga ljekarnika u savjetovanju obitelji oboljelih odnosno neformalnih njegovatelja

Članovi obitelji često iskazuju da nisu dobili dovoljno informacija o važnosti dijagnoze, posljedicama bolesti, o skrbi za oboljeloga, postojećim formalnim izvorima pomoći kao ni o pravnoj i financijskoj pomoći. Obitelj je najčešće prepuštena sama sebi da se snađe u novonastaloj situaciji i organizaciji skrbi za oboljeloga. Psiholog, liječnik, socijalni radnik ili drugi stručnjak važan je izvor emocionalne potpore skrbniku, upućuje ga na razne oblike formalne pomoći kao što su savjetovanje skrbnika i obitelji te grupne potpore. Uputno je da se svaki član obitelji odnosno njegovatelj što bolje educira u Hrvatskoj udruzi za Alzheimerovu bolest (37). Ljekarnici kao zdravstveni radnici s kojima su skrbnici najčešće u kontaktu (npr. prilikom podizanja lijekova) trebali bi biti izvor takvih informacija.

U Francuskoj je napravljeno ispitivanje neformalnih njegovatelja, ljekarnika i farmaceutskih tehničara u 10 javnih ljekarni o stavovima prema provođenju testiranja i ocijene opterećenja njegovatelja. Korištena su dva upitnika, jedan o stavovima ispitanika, a drugi za testiranje opterećenja (Zarit Burden Interview). Sudjelovalo je 52 farmaceuta i farmaceutskih tehničara te 20 neformalnih njegovatelja. Da bi se testiranje skrbnikova opterećenja trebalo provoditi u ljekarnama smatra 70% ispitanih skrbnika i 96% farmaceuta i tehničara. O svom statusu skrbnika, ljekarnike je obavijestilo njih 65%. Od ispitanih ljekarnika i tehničara, njih 82% smatra da treba obavijestiti skrbnikova liječnika opće prakse o otkrivenom opterećenju. Od 20 ispitanih skrbnika, 18 ih ima određeni nivo opterećenja prema rezultatima provedenog testa. Zaključeno je da prema mišljenju neformalnih njegovatelja javni ljekarnici i tehničari mogu biti dostupni zdravstveni profesionalci u otkrivanju njihova opterećenja. Testiranje bi moglo lako biti uvršteno kao usluga u javnim ljekarnama te prilika da se što prije identificiraju problemi njegovatelja te ih se uputi njihovom liječniku opće prakse (122).

U Španjolskoj je provedeno ispitivanje neformalnih njegovatelja u javnim ljekarnama o kvaliteti života, zdravlju i odnosu s ljekarnikom. Cilj je bio poboljšati njihovu situaciju

uvođenjem novih usluga ljekarničke skrbi o neformalnim njegovateljima u ljekarnama. Korišteni su upitnici o socio-demografskim karakteristikama, za mjerenje simptoma depresije (Beck Depression Inventory-II), za mjerenje opterećenja njegovatelja (Zarit Burden Scale), upitnik za određivanje anksioznosti (The State-Trait Anxiety Inventory), upitnik za ocjenu zadovoljstva njegovatelja s funkcioniranjem njihovih obitelji te upitnik vezan uz socijalnu potporu njegovatelja. Sudjelovalo je 30 neformalnih njegovatelja prosječne starosti 55 godina. Simptome depresije pokazalo je 20% ispitanika, opterećenje 24%, anksioznost 20% ispitanika, dok ih 68% koristi psihotropne lijekove. Njih 48% tražilo je dodatke prehrani za simptome anksioznosti i nesanice, a 24% vitamine. Njegovatelji u 96% slučajeva posjećuju istu ljekarnu kao i bolesnici. Više od trećine ispitanika tražilo je informacije od ljekarnika o Alzheimerovoj bolesti, anksioznosti, depresiji i drugo. Zbog elektronskih recepata rjeđe posjećuju svoje liječnike koji zato ne vide njihove simptome zbog čega se sve više povećava osjećaj usamljenosti te emocionalne i socijalne izoliranosti. Zato češće odu u ljekarnu porazgovarati s ljekarnikom o problemima. Zato bi se u ljekarnama mogli razvijati programi za potporu njegovatelja. Međutim to bi zahtijevalo posebno educirane i iskusne profesionalce. Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni radnici za neformalne njegovatelje, mogu dati pouzdane informacije o bolesti i liječenju što pak ima utjecaj na smanjenje opterećenja njegovatelja (123).

4.5. Sveobuhvatna uloga ljekarnika u Alzheimerovoj bolesti

Demencija je vrlo složena bolest koja zahtjeva farmakološku, bihevioralnu i psihološku intervenciju za provođenje učinkovite i kvalitetne njege, a za što je potrebno mnogo znanja i vještina. Potreban je multidisciplinarni pristup u otkrivanju i liječenju bolesti. U SAD-u, na sveučilištu u Kaliforniji, napravljen je program edukcije tima sastavljenog od liječnika, medicinske sestre, socijalnog radnika i ljekarnika, a provodilo ju je 10 članova sveučilišta. Polaznici su morali proći kroz teoriju i primjere iz prakse na četiri područja: 1.)kako koristiti alate za probir pacijenata tj. učili su primijeniti Mini-cog i druge testove, 2.) diferencijalna dijagnoza i kako razlikovati demenciju od delirija te kako primijeniti test za prepoznavanje delirija (eng. Confusion Assessment Method, CAM) 3.) upravljanje demencijom i planiranje timske njege nakon razgovora sa pacijentom 4.) identificiranje i timsko upravljanje stresom

kod njegovatelja. Nakon provedene edukacije, zadatak polaznika bio je da naučeno znanje i vještine prenesu svojim kolegama. Nakon edukacije došlo je do poboljšanja u procjeni demencije i intervenciji, povećanja razumijevanja važnosti probirnih testova te samouvjerenosti polaznika pri upravljanju liječenjem i savjetovanjem pacijenata i njegovatelja. Glavni elementi za učinkovitu skrb su komunikacija, suradnja, timski rad, zajednički sustav vrijednosti, komplementarne uloge i znanje. Zbog starenja populacije i sve većih izazova, zahtjeva i opterećenja sustava, zdravstveni profesionalci trebaju naučiti kako učinkovito i timski funkcionirati. Istraživači zaključuju, kako bi se postiglo navedeno, potrebno je uklopiti edukaciju u postojeće i buduće profesionalce (124).

U SAD-u je 2008. godine Američka farmaceutska udruga (eng. The American Pharmacists Association, APhA) pokrenula inicijativu u suradnji s vodećim nacionalnim stručnjacima za Alzheimerovu bolest u svrhu poboljšanja suradnje u pružanju potpore bolesnicima s Alzheimerovom bolesti. Sazvano je vijeće koje je procijenilo razinu njege i usluga koje se trenutno pružaju oboljelima od strane ljekarnika te su razvili nacrt dokumenta o tome kako bi ljekarnici mogli biti učinkovitiji u pomaganju pacijentima i njihovim obiteljima odnosno njegovateljima. Prepoznate su najznačajnije potrebe oboljelih i njegovatelja: 1) osnovne informacije o bolesti, njezinu napredovanju i liječenju, 2) upravljanje terapijom, informacije o indikacijama, nuspojavama te prepoznavanje interakcija, unapređenje adherencije, prilagodba režima primjene lijekova, 3) potpora oboljelima i njegovateljima odnosno davanje informacija o dostupnosti raznih udruga i savjetovališta, 4) rješavanje medicinskih problema kao što su bihevioralne poteškoće, zakazivanje liječničkih pregleda, primjena lijekova, dekubitus te problemi sa hranjenjem, 5) povećanje uključenosti ljekarnika u ranom prepoznavanju rizičnih pacijenata, upravljanju terapijom te uključivanje ljekarnika u udruge. Izazovi ljekarnika pri uključivanju u timove za brigu o oboljelima od Alzheimerove bolesti su brojni: nedostupnost uvida u osobni zdravstveni karton bolesnika, nedostatna komunikacija s ostalim zdravstvenim profesionalcima, troškovi i naknade za nove usluge, neprepoznavanje uloge farmaceuta izvan one izdavatelja lijekova od strane pacijenata i oboljelih te nedostatak edukacije i samouvjerenosti u provođenju brige za oboljele od Alzheimerove bolesti. Područja na kojima ljekarnici mogu pridonijeti poboljšanju kvalitete života oboljelih i njegovatelja su mnogobrojna. Mogu dati informacije o samoj bolesti te uputiti oboljele i njegovatelje da se obrate udrugama, savjetovalištima, grupama potpore te dnevnim boravcima u domovima za

starije, dostavljati lijekove, slagati pojedinačnu terapiju, napraviti edukativne materijale, sudjelovati u grupama potpore i odgovarati na pitanja vezana uz terapiju. Ljekarnici mogu biti izvor informacija o kliničkim ispitivanjima za oboljele. Mogu objasniti kako uzimati lijekove, koje su nuspojave, interakcije, realno očekivano djelovanje lijekova te mogu doprinijeti pojednostavljenju terapijskog režima. Postavljanjem pitanja o pamćenju i ponašanju prate djelotvornost lijekova. Daju savjete o dodacima prehrani. Vode brigu o smanjenju rizika od potencijalnih štetnih učinaka nekih lijekova na pogoršanje kognitivne funkcije. Mogu pomoći njegovateljima u razumijevanju progresije bolesti te educirati njegovatelje o njihovim rizicima za razvoj kroničnih bolesti i depresije te im pomoći da vode brigu i o svome zdravlju. Kako bi se ljekarnici pripremili za učinkovitu skrb, vrlo je važna i potrebna dodatna i trajna edukacija u farmaceutskim školama, fakultetima i nakon školovanja, a potrebne su i dobre komunikacijske vještine. Ljekarnici bi trebali i raditi na osvješćivanju i dobivanju povjerenja javnosti o bitnoj ulozi koju mogu imati u skrbi za oboljele od Alzheimerove bolesti te njihovim obiteljima i skrbnicima (125).

Zbog produljenja životnog vijeka, sve je veći postotak starije populacije, a time i veći broj oboljelih od Alzheimerove bolesti, što postaje sve veći javnozdravstveni problem. Alzheimerova bolest vrlo je složena progresivna i neizlječiva bolest zbog koje pate kako oboljeli tako i članovi njihovih obitelji odnosno neformalni skrbnici. Liječenje i briga o oboljelima, ali i njihovim skrbnicima zahtjeva multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluju liječnici, medicinske sestre, socijalni radnici, fizioterapeuti, nutricionisti, pravnici a trebalo bi biti mjesta i za ljekarnike iz javnih ljekarni. Javni ljekarnici su najdostupniji zdravstveni radnici s kojima nije potreban prethodan dogovor termina da bi se došlo po stručan savjet. Nažalost još uvijek se percipiraju većinom kao dobavljači i izdavatelji lijekova. Međutim ljekarnici mogu doprinijeti brizi i poboljšanju kvalitete života oboljelih od Alzheimerove bolesti i njegovatelja te doprinijeti smanjenju troškova liječenja na razne načine. Mogu sudjelovati u prevenciji bolesti savjetovanjem o načinu prehrane, bavljenju fizičkim i društvenim aktivnostima, o dodacima prehrani. Svojim znanjem o farmakokinetici i farmakodinamici sudjeluju i u liječenju objašnjavanjem terapijskog režima, utjecajem na adherenciju, uočavanjem interakcija lijekova i nuspojava te drugih medikacijskih pogrešaka, objašnjavanjem tijeka bolesti njegovateljima. U budućnosti mogli bi imati važnu ulogu u ranom prepoznavanju blagog kognitivnog oštećenja i demencije uvođenjem novih usluga u

ljekarne kao što su probirni testovi koji su brzi, jednostavni i lako dostupni te potencijalno oboljele uputiti na daljnju obradu. Rano otkrivanje blagog kognitivnog oštećenja vrlo je bitno zbog ranog uvođenja terapije te usporavanja tijeka bolesti i poboljšanje kvalitete života. Veći rizik za razvoj kognitivnog oštećenja imaju stariji pacijenti s drugim kroničnim bolestima koji često dolaze u ljekarnu, što znači da su ljekarnici u jako dobroj poziciji za rano prepoznavanje bolesti. Ljekarnici bi trebali pružiti potporu njegovateljima, dati im informacije o samom tijeku bolesti, važnosti terapije, uputiti ih na udruge, savjetovališta i grupe potpore, ali trebali bi uočiti i njihove probleme te ih usmjeriti na brigu o vlastitom zdravlju. Također postoje i probirni testovi kojima se može otkriti depresija, anksioznost i opterećenje njegovatelja koji bi se u budućnosti mogli koristiti u ljekarnama. Ljekarnici bi se trebali uključiti u udruge za Alzheimerovu bolest i zajedničkim snagama u javnosti širiti svijest o Alzheimerovoj bolesti preko javnozdravstvenih akcija i kreiranjem edukativnih brošura. Međutim potrebna je dodatna edukacija i praksa ljekarnika o samoj bolesti te skrbi za oboljele i njegovatelje na fakultetima, specijalističkom studiju te edukacija već zaposlenih ljekarnika.

5. Zaključak

Ljekarnici u javnim ljekarnama, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, trebali bi biti dio multidisciplinarnog tima stručnjaka za liječenje i brigu oboljelih od Alzheimerove bolesti i neformalnih njegovatelja. Kao stručnjaci za lijekove vode brigu o pravilnoj primjeni propisane terapije, uočavaju medikacijske pogreške, daju savjete o preventivnim mjerama i dodacima prehrani. Daju provjerene i bitne informacije o samoj bolesti te usmjeruju njegovatelje da brinu i o svome zdravlju. Dodatnom edukacijom, u budućnosti mogu imati važnu ulogu u prepoznavanju ranih znakova Alzheimerove bolesti i probleme njegovatelja te im na taj način poboljšati kvalitetu života. Samo s dobrom edukacijom, s puno dobre volje i u zajedničkoj suradnji s ostalim stručnjacima može se uspješnije boriti protiv Alzheimerove bolesti.

6. Literatura

1. Dementia vs. Alzheimer's Disease: What is the difference? Dostupno na: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/difference-between-dementia-and-alzheimer-s, pristupano 18.1.2021.
2. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2016;12(4), 459–509.
3. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Dostupno na: https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf, pristupano 18.1.2021.
4. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. Acta Neuropathol 2017;134(2):171-86.
5. Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Woltjer, et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. Alzheimers Dement. 2017;13(6):654-62.
6. Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. J Int Neuropsychol Soc. 2017; 23(9-10), 818–831.
7. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Dostupno na: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/, pristupano: 18.1.2021.
8. Alzheimerova bolest, 2017. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/alzheimerova-bolest/, pristupano 18.1.2021.
9. Mimica, N., Shihabi, A., Tomić, Z., Klepac, N., Višić, V., Klajić-Grotić, S., Sisek-Sprem, M., Richter, S., Vuksan-Ćusa, B., Šain, I., Lovrović, D. Alzheimerova bolest - priručnik za pacijente, obitelji i njegovatelje, 2020. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/340593861_alzheimerova_bolest_-_prirucnik_za_pacijente_obitelji_i_njegovatelje, pristupano: 18.1.2021.
10. Men Ageing And Health. Achieving health across the life span, 2008. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf?sequence=1, pristupano 23.1.2021.

11. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. Ann Agric Environ Med. 2014;21(4):835-838.
12. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011; str 1037-1046.
13. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. Ann Agric Environ Med. 2014;21(4):835-838.
14. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric Pharmacology: An Update. Anesthesiol Clin. 2019;37(3):475-492.
15. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev. 2004;56(2):163-184.
16. Sindi, S., Mangialasche, F., & Kivipelto, M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. F1000prime reports, 2015; 1-12.
17. Rajan KB, Barnes LL, Wilson RS, McAninch EA, Weuve J, Sighoko D, et al. Racial differences in the association between apolipoprotein E risk alleles and overall and total cardiovascular mortality over 18 years. JAGS 2017;65:2425-30.
18. Seripa D, Panza F, Franceschi M, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Dallapiccola B, Pilotto A. Non-apolipoprotein, E, and apolipoproteinE genetics of sporadic Alzheimer's disease. Ageing research reviews 2009; 8:214-36.
19. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, van Broeckhoven C, van Duijn CM: Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. Archives of neurology 1998; 55:964-8.
20. Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. J. Neurotoxicology 61, 2017; 143–187.
21. Hebert, L. E., Scherr, P. A., McCann, J. J., Beckett, L. A., & Evans, D. A. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?. Am J Epidemiol, 153(2), 2001; 132–136.
22. Gabelle, A., Gutierrez, L. A., Jaussent, I., Navucet, S., Grasselli, C., Bennys, K., Marelli, C., David, R., Andrieu, S., Berr, C., Vellas, B., & Dauvilliers, Y. Excessive

Sleepiness and Longer Nighttime in Bed Increase the Risk of Cognitive Decline in Frail Elderly Subjects: The MAPT-Sleep Study. Frontiers in aging neuroscience, 9, 2017; 312:1-11.

23. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C: Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. The Lancet. Neurology 2014; 13:788-94.
24. Airagnes, G., Pelissolo, A., Lavallée, M., Flament, M., & Limosin, F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. Curr Psychiatry Rep 18(10), 2016; 89:1-9.
25. Collamati, A., Martone, A. M., Poscia, A., Brandi, V., Celi, M., Marzetti, E., Cherubini, A., & Landi, F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. Aging Clin Exp Res 28(1), 2016; 25–35.
26. Henry W, Querfurth H, LaFerla F. Mechanisms of disease. Alzheimer's disease. New Engl J Med. 2010;362:329–344.
27. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2013;12(1):92-104.
28. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: the prion concept in relation to assembled Aβ, tau, and α-synuclein. Science, 2015;349(6248):1255555.
29. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine. 2019;14:5541-5554.
30. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016;8(6):595-608.
31. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. Eur J Med Chem. 2017;139:153-167.
32. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci. 2013;14(9):626-636.
33. Preische O, Schultz SA, Apel A, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. Nat Med. 2019;25(2):277-283.

34. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018;141(7):1917-1933.
35. Lipton SA. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. Curr Alzheimer Res 2005;2:155–165.
36. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. Handb Clin Neurol. 2019;167:231-255.
37. Tomek-Roksandić S, Mimica N., Kušan-Jukić M. i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije. Rano otkrivanje i zaštita zdravlja. Zagreb, Medicinska naklada, 2017.
38. Begić D., Jukić V., Medved V. Psihijatrija. Zagreb, Medicinska naklada, 2015.
39. How Is Alzheimer's Disease Diagnosed? Dostupno na: https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-diagnosed , pristupano: 18.1.2021.
40. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clin Med (Lond). 2016;16(3):247-253.
41. Donepezil. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Donepezil-Pliva-5-mg-filmom-oblozene-tablete/10170/,pristupano 20.1.2021.
42. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(2):137-147.
43. Rivastigmin. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rivastigmine-actavis-epar-product-information_hr.pdf, pristupano: 20.1.2021.
44. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, 692-695.
45. Frampton JE. Rivastigmine transdermal patch 13.3 mg/24 h: a review of its use in the management of mild to moderate Alzheimer's dementia. Drugs Aging. 2014;31(8):639-649.

46. Memantin. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Memantin-Pliva-10-mg-filmom-oblozene-tablete/10815/, pristupano 20.1.2021.
47. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. J Alzheimers Dis. 2019;67(3):779-794
48. Cummings. J, Fox N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis, 2017;4:109-115.
49. Wang A, Das P, Switzer RC, 3rd, Golde TE, Jankowsky JL. Robust amyloid clearance in a mouse model of Alzheimer's disease provides novel insights into the mechanism of amyloid-beta immunotherapy. J Neurosci, 2011;31:4124-4136.
50. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder E, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis ofmrandomized control trials. Ageing Res Rev, 2016;25:13-23.
51. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AMY, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD013069.
52. Poredoš D. Alzheimerova bolest i obitelj. Ljetopis soc rada, 2003, 10(2), 243-254
53. Sušac J., Todorić-Laidlaw I., Herceg M. i sur. Opterećenje njegovatelja osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti. Soc. Psihijat., 2019;47:405-411.
54. Kovačić Petrović Z., Repovečki S. učestalost anksioznih i depresivnih simptoma kod obiteljskih i profesionalnih njegovatelja koji skrbe o oboljelima od Alzheimerove bolesti. Soc. Psihijat., 2016;44:93-104.
55. Bakker C, de Vugt ME, van Vliet D, Verhey FR, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ et al. The use of formal and informal care in early onset dementia: Results from the NeedYD study. Am J Geriatr Psychiatry 2013; 21(1): 37-45.
56. Gustavsson A, Jonsson L, Rapp T, Reynish E, Ousset PJ, Andrieu S et al. ICTUS Study group. Differences in resource use and costs of dementia care between European countries: baseline data from the ICTUS study. J Nutr Health Aging 2010;14(8): 648-54.

57. Ma M, Dorstyn D, Ward L, Prentice S. Alzheimer's disease and caregiving: A meta-analytic review comparing the mental health of primary carers to controls. Aging Ment Health 2017;5:1-11.
58. Vitaliano PP, Ustundag O, Borson S. Objective and subjective cognitive problems among caregivers and matched noncaregivers. Gerontologist 2017;57(4):637-47.
59. Hérbert R, Bravo G, Préville M. Reliability, validity, and reference values of the Zarit Burden Interview for assessing informal caregivers of community-dwelling older persons with dementia. Can J Aging 2000; 19(4): 494-507.
60. Adelman R, Tmanova L, Delgado D, Dion S, Lachs M. Caregiver burden: a clinical review. JAMA 2014; 311:1052-1060.
61. Keating NC. Statistics Canada. Housing, family and social statistics Division. Eldercare in Canada: Context, content and consequences. Statistics Canada, housing, family and Social Statistics Division; 1999.
62. Family Caregiver Alliance. Caregiver statistics: Demographics. 2019.
63. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: The caregiver health effects study. JAMA 1999; 282: 2215-2219.
64. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. Int J Clin Pharm. 2014;36(3):544-555.
65. Berenguer B, La Casa C, de la Matta MJ, Martín-Calero MJ. Pharmaceutical care: past, present and future. Curr Pharm Des. 2004;10(31):3931-3946.
66. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. Dostupno na: https://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf, pristupano: 25.1.2021.
67. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. Curr Pharm Des. 2004;10(31):3987-4001.
68. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. DICP. 1990;24(11):1093-1097.

69. Developing pharmacy practice. A focus on patient care, 2006. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69399/WHO_PSM_PAR_2006.5_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, pristupano: 26.1.2021.
70. Maracle HR i sur. Primary Care Provider`s experiences with Pharmaceutical care-Based Medication Therapy Management Services. Inov Pharm, 2012;3(1):1-12.
71. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med 2003;138:161–167.
72. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007;146(11):775-786.
73. Climent MT, Pardo J, Muñoz-Almaraz FJ, Guerrero MD, Moreno L. Decision Tree for Early Detection of Cognitive Impairment by Community Pharmacists. Front Pharmacol. 2018;9:1232.
74. Nihan Çarçak Yılmaz, Merve Altuntaş, Y Kübra Akyel, B Sönmez Uydeş Doğan. Pharmacist`s role in pharmacotherapeutic management of Alzheimer`s disease. İstanbul Journal of Pharmacy, 2017; 47(1):1-4.
75. Spence J, Chintapenta M, Kwon HI, Blaszczyk AT. A Brief Review of Three Common Supplements Used in Alzheimer's Disease. Consult Pharm. 2017;32(7):412-414.
76. Mimica N. i sur. Hrvatska strategija borbe protiv Alzheimerove bolesti i drugih demencija-prijedlog nacrta uz nadopune. Medix, 2015;117: 111-118.
77. Strategy to improve dementia care involves pharmacy, 2009. Dostupno na: https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/opinion/correspondence/strategy-to-improve-dementia-care-involves-pharmacy/10048418.article?firstPass=false, pristupano: 28.1.2021.
78. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative review. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(10):10967-10990.
79. McGrattan AM, McEvoy CT, McGuinness B, McKinley MC, Woodside JV. Effect of dietary interventions in mild cognitive impairment: a systematic review. Br J Nutr. 2018;120(12):1388-1405.

80. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia andmild cognitive impairment (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017; 4:1-57.
81. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. PLoS One. 2010; 5:e12244.
82. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. Int Psychogeriatr. 2018;30(3):285-293.
83. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. CNS Neurosci Ther. 2019;25(2):288-298.
84. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double- blind, exploratory trial. Aging Ment Health. 2009;13:183- 190.
85. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta- analysis. Pharmacotherapy. 2011;31:490- 502.
86. Wolf HR. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? Drugs R D. 2006;7:163- 172.
87. Lee J. The Relationship Between Physical Activity and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Gerontol Nurs. 2018;44(10):22-29.
88. World Health Organization. Global recommendations for physical activity on health. 2010. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf, pristupano 27.1.2021
89. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med. 2003;348(25):2508-2516.

90. Risvoll H, Musial F, Halvorsen KH, Giverhaug T, Waaseth M. Pharmacy employees' involvement in safeguarding persons with dementia who use dietary supplements: Results from a survey of Norwegian pharmacies. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):179.
91. Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., and Karagiannidou, M. World Alzheimer Report 2016: Improving Healthcare for People Living with Dementia: Coverage, Quality and Costs Now and in the Future. Alzheimer's Disease International. 2016. Dostupno na: https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2016.pdf, pristupano: 27.1.2021.
92. Rickles NM, Skelton JB, Davis J, Hopson J. Cognitive memory screening and referral program in community pharmacies in the United States. Int J Clin Pharm. 2014;36(2):360-367.
93. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012;11(11):1006-1012.
94. Setter SM, Neumiller JJ, Johnson M, Borson S, Scanlan JM. The Mini-Cog: a rapid dementia screening tool suitable for pharmacists' use. Consult Pharm. 2007;22(10):855-861.
95. Borson S, Scanlan JM, Chen P et al.The Mini-Cog as a screen for dementia:validation in a population-based sample. JAm Geriatr Soc, 2003;51:1451-1454.
96. TombaughTN, McIntyre NJ.The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. J Am Geriatr Soc 1992;40:922-35.
97. Sonnett TE, Setter SM, Weeks DL, Borson S. Point-of-care screening to identify cognitive impairment in older adults. J Am Pharm Assoc (2003). 2012;52(4):492-497.
98. Launer L, Ross G, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiol Aging, 2000;21:49–55.
99. Kempster P, Gerraty R, Gates P. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. Stroke. 1988;19:955–957.
100. Kilander L, Andren B, Nyman H, et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. Stroke. 1998;29:1816–1820.

101. Bajorek B, Krass I, Ogle SJ, et al. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. J Am Geriatr Soc, 2005;53:1912–1920.
102. Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. J Thromb Haemost, 2004;2:1873–1878.
103. Van Deelen B, van den Bemt P, Egberts T, et al. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. Drugs Aging, 2005;22:353–360.
104. Alzheimer's Association. Know the 10 Signs. 2009. Dostupno na: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10_signs?type=alzfooter#signs, pristupano:29.1.2021.
105. Breslow RM. Patient attitudes regarding pharmacist-administered memory screening in community pharmacies. J Am Pharm Assoc (2003). 2013;53(6):648-651.
106. Zerafa N, Scerri C. Knowledge and pharmacological management of Alzheimer's disease by managing community pharmacists: a nationwide study. Int J Clin Pharm. 2016;38(6):1416-1424.
107. Alzubaidi H, Saidawi W, Hussein A, Hasan S. Critical Role of Pharmacists in Caring for Alzheimer's Disease Patients. J Alzheimers Dis. 2020;73(3):1253-1264.
108. Nguyen TA, Gilmartin-Thomas J, Tan ECK, et al. The Impact of Pharmacist Interventions on Quality Use of Medicines, Quality of Life, and Health Outcomes in People with Dementia and/or Cognitive Impairment: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2019;71(1):83-96.
109. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs!. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(8):1589-1597.
110. Somers M, Rose E, Simmonds D, Whitelaw C, Calver J, Beer C. Quality use of medicines in residential aged care. Aust Fam Physician, 2010, 39(6):413-416.
111. Sakakibara M, Igarashi A, Takase Y, Kamei H, Nabeshima T. Effects of Prescription Drug Reduction on Quality of Life in Community-Dwelling Patients with Dementia. J Pharm Pharm Sci. 2015;18(5):705-712.

112.Yeh YC, Liu CL, Peng LN, et al. Potential benefits of reducing medication-related anticholinergic burden for demented older adults: a prospective cohort study. Ger Gerontol Int, 2013;13(3):694–700.

113.Gnjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, et al. Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's Disease: a national population cohort study. PLoS ONE, 2014;9(1):e83224.

114.Pan YJ, Wu CS, Gau SS, Chan HY, Banerjee S. Antipsychotic discontinuation in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled studies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(3-4):125-140.

115.Corbett A, Burns A, Ballard C. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. Br Med J, 2014;349.

116.Maidment ID, Aston L, Hilton A, Iqbal N, Child A, Shaw R. Role of community pharmacists in the use of antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a qualitative study. BMJ Open. 2016;6(3):e010278.

117.Maidment ID, Aston L, Moutela T, Fox CG, Hilton A. A qualitative study exploring medication management in people with dementia living in the community and the potential role of the community pharmacist. Health Expect. 2017;20(5):929-942.

118.Francis SA, Smith F, Gray N, Graffy J. The roles of informal carers in the management of medication for older-care recipients. Int J Pharm Pract. 2002;3:1–10.

119.El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. J Pharm Pract. 2018;31(3):322-334.

120. Stafford A. The pharmacist's role in supporting people living with dementia in the community. Australian Pharmacist, 2015, 36-39.

121.Barry HE, Parsons C, Passmore AP, Hughes CM. Community pharmacists and people with dementia: a cross-sectional survey exploring experiences, attitudes, and knowledge of pain and its management. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(10):1077-1085.

122.Novais T, Chomel M, Dauphinot V, Mouchoux C. Caregiver in Alzheimer's disease, pharmacist, and pharmacy technician attitudes and knowledge about caregiver burden screening in community pharmacies. Ann Pharm Fr. 2020;78(3):199-205.

123. Cotelo NV, Rodríguez NF, Pérez JA, Iglesias JC, Lago MR. Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease patients in Spain. Pharm Pract (Granada). 2015;13(2):521.
124. Tan ZS, Damron-Rodriguez J, Cadogan M, et al. Team-Based Interprofessional Competency Training for Dementia Screening and Management. J Am Geriatr Soc. 2017;65(1):207-211.
125. Skelton JB. White paper on expanding the role of pharmacists in caring for individuals with Alzheimer's disease: APhA Foundation Coordinating Council to Improve Collaboration in Supporting Patients with Alzheimer's Disease. J Am Pharm Assoc (2003). 2008;48(6):715-721.

7. Popis kratica

AB – Alzheimerova bolest

APhA - eng. The American Pharmacists Association

APOE - apolipoprotein E

APP - amiloid prekursor protein

Aβ - amiloid β

BPSD - eng. Behavioural And Psychological Symptoms Of Dementia, bihevioralni i psihički simptomi demencije

CAM - eng. Confusion Assessment Method

CDK5 – eng. Cyclin-Dependent Kinase 5, ciklin ovisna kinaza 5

CDT - eng. Clock Drawing Test

CMSRP - eng. Cognitive Memory Screening and Referral Program

CT - eng. Computed Tomography

DASH - eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension

DHA - dokosaheksaenoična kiselina

DMT - eng. Drug Modifying therapy

EGb 761 - ekstrakt Gingko biloba 761

EMA - Europske agencije za lijekove

EPA - eikosapentaenoična kiselina

FDG – fluordeoksiglukoze

FTLD - frontotemporalna lobarna demencija

GPCOG - eng. General Practitioner Assessment of Cognition

GPP - eng. Good Pharmacy Practice, Dobra ljekarnička praksa

GSK3 - Glikogen sintaza kinaza 3

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

INR - eng. International Normalized Ratio

LDL – eng. Low Density Lipoprotein, lipoprotein niskegudtoće

MAP – eng. Microtubules Associated Proteins

MCI – eng. Mild Cognitive Impairment, blago kognitivno oštećenje

MHIS - modificirana Hachinskijeva ishemijska ljestvica

MMSE - eng. Mini Mental State Exemination

MoCA - eng. Montreal Cogntive Assessment

MR – magnetska rezonanca

NMDA - N-metil D-aspartat

PCNE - eng. Pharmaceutical Care Network Europe

PET - eng. Positron Emission Tomography

PSEN 1- Presenilin 1

PSNE 2 - Presenilin 2

PUFA - eng. Polyunsaturated Faty Acid, polinezasićene masne kiseline

RSST - eng. Repetitive Saliva Swallowing Test

SAD - Sjedinjene Američke Države

SPMSQ - eng. Short Portable Mental State Questionnaire