

Terapija Alzheimerove bolesti: sadašnjost i budućnost

Šipicki, Sara; Rajić Džolić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2017, 73, 603 - 612**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:938943>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Terapija Alzheimerove bolesti: sadašnjost i budućnost

SARA ŠIPICKI, ZRINKA RAJIĆ DŽOLIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

UVOD

Alzheimerova bolest je progresivna bolest koja počinje godinama prije postavljanja dijagnoze. Prema današnjim statistikama, svake minute diljem svijeta dijagnosticira se 10 novih slučajeva Alzheimerove bolesti, jedne od najčešćih demencija, koja narušava život više od 47 milijuna ljudi. Zbog napretka medicine, promjena uvjeta života i životnog stila prosječni životni vijek se produljuje, te procjene govore da bi do 2050. godine broj oboljelih mogao narasti na 131 000 000 (1).

Bolest je prvi opisao liječnik Alois Alzheimer (slika 1.), njemački psihijatar i neurolog. Godine 1901. upoznao je 51-godišnju pacijenticu Auguste Deter, ne pomišljajući da će njezin slučaj biti prvi opisani slučaj bolesti koja danas, više od 100 godina kasnije, još uvijek predstavlja izazov kako za istraživanje patofiziologije, tako i za razvoj novih lijekova koji će bolest uspješno liječiti (2).

Pacijentica je u bolnicu primljena zbog neobičnih promjena ponašanja i smanjene mogućnosti kratkoročnog pamćenja. Nakon njezine smrti, 1906., izvršena je autopsija te je u mozgu otkriven niz patoloških promjena uključujući skupljanje korteksa, te stvaranje patoloških nakupina proteina u i izvan živčanih stanica. Alzheimer je nove spoznaje i rezultate predstavio medicinskoj javnosti, dok je Emil Kraepelin, jedan od njegovih suradnika, 1908. u knjizi *Psijhijatrija* prvi put spomenuo naziv »Alzheimerova bolest« (2).



Slika 1. Alois Alzheimer

Zanimljivosti

»Muškarci su s Marsa, a žene su s Venere« popularni je citat koji se danas često spominje u različitim znanstvenim područjima poput fiziologije, patologije i sociologije, stoga ni spolne razlike u kognitivnom funkcioniranju nisu iznimka. Pretkliničke i kliničke studije pokazale su da žene imaju povećani rizik od razvoja Alzheimerove bolesti, a također se kod žena primjećuje i značajnije pogoršanje kognitivnih funkcija sa starenjem u odnosu na muškarce (3). Statistički pokazatelji također nisu na strani žena: u SAD-u 2/3 oboljelih su žene (4). Razlozi za to još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, ali postoji nekoliko hipoteza koje spominju razlike u smanjenju razine spolnih hormona pod utjecajem starenja, različiti genetski čimbenici, utjecaj rizika od drugih bolesti (dijabetes, depresija, kardiovaskularne bolesti), ali i razlike u anatomiji mozga i njegovoj metaboličkoj aktivnosti (3, 5).

Pokazalo se također da je unutar Europe bolest češća u sjeverozapadnim zemljama nego na jugu, dok je u Sjevernoj Americi stopa incidencije nešto niža (6). Izvješće koje je objavila Udruga za Alzheimerovu bolest, vodeća dobrovoljna zdravstvena organizacija koja vodi brigu o skrbi i potpori oboljelima, ali i o istraživanjima vezanim uz bolest, daje informacije o utjecaju rase na prevalenciju Alzheimerove bolesti. Na temelju održanog stručnog panela i pregledanih do tada objavljenih studija sastavljeno je navedeno izvješće koje je pokazalo da je 2 puta veća vjerojatnost da će od Alzheimerove bolesti oboljeti Afroamerikanci, a 1,5 puta Latinoamerikanci u odnosu na bijelce. Uzeti su podaci i iz ADAMS (*Aging, Demographics and Memory study*) studije, populacijski reprezentativne studije koja daje važne procjene prevalencije Alzheimerove bolesti i drugih demencija u bijelaca i Afroamerikanaca od 71 godine i starijih (4, 7).

Alzheimerova bolest je tihi ubojica – od posljedica umire više ljudi nego od raka dojke i raka prostate zajedno. Statistički podaci govore da se od 2000. broj smrtnih slučajeva zbog kardiovaskularnih bolesti smanjio za 14 %, dok se broj smrtnih slučajeva uzrokovanih Alzheimerovom bolešću povećao za 89 % (4).

Patofiziologija i klinička slika Alzheimerove bolesti

Alzheimerova bolest je kronična neurodegenerativna bolest čija učestalost raste starenjem populacije te se najčešće pojavljuje sporadično, najčešće nakon 65. godine života, dok je u 5 % slučajeva nasljedna. Tri su uzročna gena povezana s nasljednim ili obiteljskim oblikom bolesti (APP, PSEN1, PSEN2), a jedan je rizični gen (ApoE4) razlog genske predispozicije za ovaj oblik bolesti koji se nasljeđuje autosomno dominantno (8).

Brojna istraživanja upućuju na utjecaj određenih čimbenika iz okoliša (8, 9). Iako nema uvjerljivih dokaza o povezanosti toksičnosti metala i Alzheimerove bolesti, postoje sumnje da aluminij povećava rizik. Uz to, pokazano je da dugoročna izloženost pesticidima, industrijskim kemikalijama i zagađivačima zraka može uzrokovati

upalu u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i pogodovati razvoju Alzheimerove bolesti (10). Ostali faktori rizika koji se mogu izbjeći ili se na njih može utjecati su prekomjerna tjelesna težina i pretilost, povišen krvni tlak, povišena razina kolesterola, prekomjerna konzumacija alkohola i pušenje (11).

Trenutno najprihvaćenija teorija o patofiziologiji neurodegenerativnih promjena karakterističnih za Alzheimerovu demenciju govori o intracelularnom i ekstracelularnom nastajanju i nakupljanju proteinskih agregata: β -amiloidnih plakova izvan neurona – nakupine proteina $A\beta$ -amiloida i neurofibrilarnih snopića unutar aksona – hiperfosforilirani Tau proteini. Te toksične proteinske nakupine ometaju prenošenje signala u sinapsama, toksično djeluju na živčane stanice i uzrokuju njihovo propadanje. To u konačnici vodi do propadanja mozga, što se očituje postepenim propadanjem kognitivnih funkcija do potpunog gubitka pamćenja i drugih kognitivnih sposobnosti, promjenama u ponašanju i teškoćama u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti (12, 13).

Jedan od prvih simptoma bolesti je oštećenje kratkotrajne memorije. Alzheimerovu bolest teško je prepoznati u toj početnoj fazi, jer velik broj ljudi ne može procijeniti u kojem trenutku uobičajena »zaboravnost« postaje ozbiljan zdravstveni problem. Oštećenje kratkotrajne memorije onemogućuje normalan rad, izaziva poteškoće u pamćenju i pronalaženju riječi. Osoba gubi socijalni kontakt, ali je još uvijek samostalna u svakodnevnim aktivnostima i održavanju higijene. S vremenom dolazi i do nemogućnosti učenja novih vještina (14–16).

U drugom, umjerenom, stadiju simptomi su sve izraženiji. Bolesnik treba pomoć u svakodnevnim aktivnostima, često se izgubi u poznatom okruženju, osjeća nemir, sumnjičavost, pojavljuju se deluzije i poteškoće sa spavanjem. Osobe mogu postati svjesne da gube kontrolu nad svojim životom što naposljetku uzrokuje i razvoj depresije. Ova faza je najduža i može trajati dugi niz godina (10, 16, 17).

Završni, teški, stadij bolesti faza je u kojoj je pamćenje potpuno izgubljeno, bolesnik ne prepoznaje niti najbliskije osobe. Većina moždanog tkiva je oštećena, zbog čega osoba gubi sposobnost samostalnog govora, hranjenja, odijevanja, a kasnije postaje nepokretna i potpuno vezana za postelju (10). Prema analizima autopsija izvršenih na više od 500 pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti u razdoblju od 1974. do 2004. godine dva su najčešća uzroka smrti bila, bronhopneumonija i ishemijska bolest srca. Smrt također nastupa i kao rezultat općeg stanja slabosti, iznemoglosti i malnutricije. U završnoj fazi bolesti, osoba odbija hranu i piće ili ih nije u mogućnosti konzumirati zbog poteškoća s gutanjem (18).

Terapija Alzheimerove bolesti: sadašnjost

Terapija Alzheimerove bolesti nije zadovoljavajuća te trenutno ne postoji lijek koji može zaustaviti progresiju bolesti. U kliničkoj upotrebi su dvije skupine lijekova:

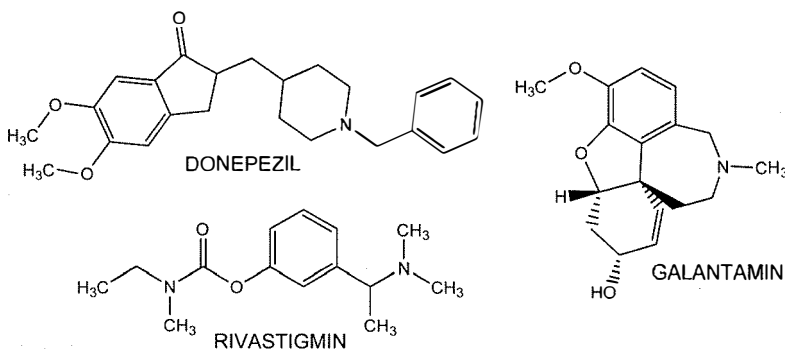
1. Inhibitori acetilkolinesteraze (donepezil, rivastigmin i galantamin)
2. Antagonisti NMDA receptora (memantin).

Inhibitori acetilkolinesteraze

Acetilkinolin je jedan od najvažnijih neurotransmitora, koji omogućava prenošenje živčanog impulsa vezanjem na nikotinske i muskarinske receptore na postsinaptičkoj membrani stanica. Acetilkinolinesteraza je enzim koji razgrađuje acetilkolin koji je ostao u sinapsi nakon prenošenja živčanog impulsa. Prema tome, inhibitori acetilkolinesteraze povećavaju kolinergičnu aktivnost inhibicijom razgradnje acetilkolina (19).

Postoje brojni inhibitori acetilkolinesteraze koji se koriste kao lijekovi (19). No, u Alzheimerovoj bolesti dolazi do oštećenja kolinergičnih živaca u mozgu, pa se mogu koristiti samo oni lijekovi koji mogu prijeći krvno-moždanu barijeru. Takvi lijekovi su donepezil, rivastigmin i galantamin (slika 2.) (20).

Inhibitori acetilkolinesteraze u mozgu povećavaju količinu acetilkolina u sinapsama te poboljšavaju prenošenje živčanih impulsa unatoč postojećih nakupina β -amloidnih plakova, hiperfosforiliranih tau proteina i oštećenja živaca. Međutim, progresijom bolesti njihov učinak slabi (21).



Slika 2. Inhibitori acetilkolinesteraze

Najčešće nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze vezane su uz GIT (mučnina, povraćanje, gubitak tjelesne mase). Osim toga, moguća je i bradikardija, osobito uz istodobnu primjenu β -blokatora, zbog čega je potreban povećan oprez kod pacijenata koji boluju od određenih tipova aritmija (22). Pojačano djelovanje acetilkolina dovodi do bronhokonstrikcije, povećane bronhijalne sekrecije i bronhospazma stoga ovu terapiju treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s respiratornom disfunkcijom (23).

Takrin je 1993. bio prvi lijek odobren za terapiju Alzheimerove bolesti. Bio je predstavnik inhibitora acetilkolinesteraze, te je poboljšavao mentalno stanje kod bolesnika s blagim do umjerenim stadijem bolesti. No, povučen je s tržišta 2013. zbog hepatotoksičnosti i postojanja boljih lijekova (24). Nakon njega slijedili su donepezil (1996.), rivastigmin (1998.) i galantamin (2001.) (25).

Donepezil je selektivni reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze te je odobren za liječenje svih stadija bolesti kao lijek prvog izbora: ima najbolji farmakološki profil i najveći utjecaj na poboljšanje kognitivnih funkcija, dobro se podnosi te je siguran za upotrebu kod pacijenata s oštećenjem jetre i oslabljenom bubrežnom funkcijom (26, 27).

U skupini inhibitora acetilkolinesteraze donepezil ima najdulje djelovanje i primjenjuje se peroralno jedanput dnevno, obično navečer prije spavanja. Hrana nema utjecaj na apsorpciju lijeka, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 3–4 sata nakon primjene. Liječenje donepezilom počinje dozom od 5 mg dnevno tijekom mjesec dana, nakon čega se doza može povećati na 10 mg dnevno što je i maksimalna preporučena dnevna doza. Budući da se metabolizira preko CYP 3A4 i 2D6 enzima, potreban je oprez u kombinaciji s lijekovima koji su njihovi inhibitori ili induktori (26, 27).

Rivastigmin je pseudoireverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze (vrlo spora disocijacija s enzima) (21). Odobren je za liječenje blagog do umjerenog stadija Alzheimerove bolesti, a poboljšava stanje pacijenta ublažavanjem demencije i olakšavanjem svakodnevnog života (22).

Rivastigmin dolazi u obliku kapsula u dozama od 1,5 do 6 mg te kao oralna otopina. Primjenjuje se dva puta dnevno uz obrok. Početna doza je 1,5 mg i ako se dobro podnosi, nakon dva tjedna doza se postepeno povećava (22, 28). Zbog relativno čestih GI nuspojava nakon oralne primjene lijeka, razvijen je transdermalni pripravak, iz kojeg se oslobađa 4,6 mg rivastigmina/24 sata. Nakon najmanje četiri tjedna liječenja i dobrog podnošenja lijeka doza se može povećati na 9,5 mg/24 h. Najlepak je važno aplicirati jednom dnevno na čistu, suhu kožu bez dlaka na kojoj nema opekline ili porezotina, te nije primijenjena krema ili losion (29). Transdermalnom primjenom rivastigmina smanjene su epizode mučnine i povraćanja, omogućeno je davanje lijeka pacijentima koji imaju poteškoće u gutanju, smanjena je fluktuacija razine lijeka u plazmi, raspored doziranja je pojednostavljen i time je poboljšana adhe-rencija. Ako se pojave neželjene nuspojave, prestanak isporuke lijeka ostvaruje se jednostavnim uklanjanjem flastera s kože (30).

Galantamin je alkaloid izoliran iz lukovica jednosupnica, narcisa i visibaba – vrste *Galanthus Caucasicus* (slika 3.), *Galanthus Woronowii*, *Leucojum aestivum* i *Lycoris radiata*, a danas se dobiva i sintetski (22).

Galantamin ispoljava svoje djelovanje putem nekoliko mehanizama. On je selektivni



Slika 3. *Galanthus caucasicus*

kompetitivni inhibitor acetilkolinesteraze te stimulira otpuštanje acetilkolina. Osim toga, pojačava kolinergičku neurotransmisiju vezanjem na alosteričko vezno mjesto na nikotinskim receptorima u SŽS-u (pozitivni alosterički modulator), čime dolazi do pojačane aktivnosti receptora u prisutnosti acetilkolina. Zbog svog alosteričkog mehanizma djelovanja, galantamin posredno utječe i na sustave drugih neurotransmitora (monoamina, glutamata, γ -aminomaslačne kiseline) (21, 22).

Galantamin se koristi u terapiji blage do umjerene Alzheimerove bolesti. Kao nootropni lijek poboljšava memoriju, intelektualne sposobnosti i koncentraciju, a ima i pozitivni učinak na spavanje (31). Dolazi u obliku tableta, kapsula s produljenim oslobađanjem i oralne otopine. Ako se terapija dobro podnosi, nakon četiri tjedna dozu je moguće povisiti (32). Poput donepezila, galantamin se metabolizira preko CYP 3A4 i 2D6 izoenzima te ulazi u interakciju s inhibitorima ili induktorima navedenih enzima (31).

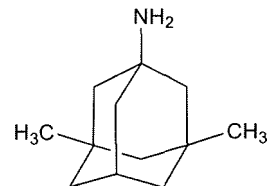
Galantamin se nešto lošije podnosi od drugih inhibitora acetilkolinesteraze, što je moguće poboljšati individualnom titracijom doze lijeka (22, 33).

Antagonisti NMDA receptora

Vezanjem glutamata za *N*-metil-D-aspartat (NMDA) receptore dolazi do otvaranja kalcijevih kanala, što je važno za stanično signaliziranje, učenje i pamćenje. Dokazano je da je kod bolesnika s Alzheimerovom bolesti aktivacija glutamatne transmisije prejaka te je koncentracija kalcija u stanicama previsoka, što ima toksičan učinak. Upravo taj neurotoksični učinak glutamata sprječava memantin vezanjem na NMDA receptore (slika 4.) (34, 35). Memantin ima afinitet vezanja i za druge receptore u SŽS-u, poput serotoniniskog 5-HT₃, dopaminskog D₂, no značenje toga za liječenje Alzheimerove bolesti nije jasno. Osim toga, nova istraživanja pokazuju da memantin smanjuje toksične učinke β -amiloidnih plakova (36).

Memantin se koristi za liječenje umjerenog do teškog stadija bolesti (34, 35). Lijek dolazi u obliku tableta od 10 mg. Liječenje počinje s pola tablete dnevno tijekom prvih tjedan dana, a zatim se doza postupno povećava do preporučene doze održavanja od 20 mg dnevno. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s drugim antagonistima NMDA receptora poput dekstrometorfana (za liječenje kašlja) i amantadina (za liječenje Parkinsonove bolesti) zbog učestalijih i izraženijih nuspojava. Ostale klinički značajne interakcije su s H₂-antagonistima (prenose se istim bubrežnim sustavom prijenosa kationa kao i amantadin pa bi mogli ulaziti u interakcije s memantinom i uzrokovati povišenu koncentraciju lijeka u plazmi) i hidroklorotiazidom (postoji mogućnost da se smanji serumska razina HCT-a) (37).

Memantin se dobro podnosi, a najčešće nuspojave su omaglica, glavobolja, zatvor i hipertenzija (37).



Slika 4. Memantin

Kombinacije lijekova

Prije tri godine američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je upotrebu fiksne kombinacije memantina i donepezila za liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti. Niti ova kombinacija ne liječi bolest i ne usporava progresiju, ali se pokazala učinkovitijom u odnosu na prethodno navedene monoterapije. Kliničke studije pokazale su znatno poboljšanje kognicije nakon 24 tjedna primjene (38, 39).

Navedena kombinacija lijekova dolazi u obliku kapsula s produljenim oslobađanjem, a sadrži memantin i donepezil u preporučenoj dnevnoj dozi od 28 mg/10 mg. Primjenjuje se jednom dnevno što poboljšava suradljivost pacijenata i olakšava medicinsku skrb. Pacijenti koji već koriste donepezil, ali ne i memantin, počinju s dozom od 7 mg memantina i 10 mg donepezila. Dozu je potrebno postepeno povećavati za 7 mg memantina tijekom sljedeća četiri tjedna, sve do doze održavanja od 28 mg memantina i 10 mg donepezila. Kod pacijenata koji su koristili oba lijeka kao odvojenu terapiju, nije potrebna titracija doze. Najčešće nuspojave su glavobolja, dijareja i vrtoglavica (39).

Terapija Alzheimerove bolesti: pogled u budućnost

Sada već davne 2003. godine odobren je posljednji lijek za terapiju Alzheimerove bolesti – memantin (25). Od 2002. provedeno je preko 500 kliničkih studija s potencijalnim lijekovima za Alzheimerovu bolest. Čak 50 lijekova pokazalo je zadovoljavajuće rezultate u fazi II kliničkih studija, ali nisu pokazali dovoljnu učinkovitost u fazi III (25). Bilo da su ispitivani lijekovi koji poboljšavaju kogniciju ili lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (male molekule i monoklonska protutijela), rezultat je bio isti: uspješnost studija bila je samo 0,4 %, što je najlošiji rezultat u svim farmakoterapijskim područjima (40).

Danas je u fazi III kliničkih istraživanja 30 lijekova različitih mehanizama djelovanja koji bi primarno trebali djelovati kao lijekovi koji utječu na tijek bolesti: anti- β -amiloidni lijekovi, inhibitori agregacije tau proteina, lijekovi koji djeluju na ionske kanale i receptore, modulatori enzima i drugi različiti lijekovi (25). Osobito zanimljiv pristup je cjepivo protiv Alzheimerove bolesti, koje bi moglo osigurati dugotrajnu zaštitu osoba starije životne dobi. Uloga cjepiva je da potakne vlastiti imunski sustav na uklanjanje toksičnih proteina prije njihove agregacije u specifične nakupine (41). Lijekovi od kojih se najviše očekivalo sve do nedavno bili su verubecestat i adukanumab.

Verubecestat je inhibitor β -sekretaze 1 (BACE1), koji dokazano smanjuje količinu β -amiloidnih plakova u mozgu (42). No, krajem veljače ove godine Merck je objavio da obustavlja fazu III kliničkih studija na verubecestatu kod pacijenata s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolesti. Nakon 3 mjeseca istraživanja skupina pacijenata koja je primala verubecestat nije imala apsolutno nikakve koristi od primjene lijeka u usporedbi sa skupinom pacijenata koja je primala placebo. Sada se ispituje djelovanje verubecestatata kod prodromalne Alzheimerove bolesti (vrlo rana

faza bolesti, u kojoj je oštećeno pamćenje, ali osoba je potpuno neovisna), a rezultati bi trebali biti poznati 2019. godine (43).

Razočaranje zbog neučinkovitosti verubecestata usmjerilo je medicinsku javnost prema adukanumabu. Adukanumab je humano monoklonsko protutijelo koje cilja β -amiloidne plakove u mozgu i smanjuje njihovu količinu, što je praćeno uspo- renjem progresije bolesti (44). U tijeku je veliko kliničko istraživanje koje bi trebalo potvrditi ili opovrgnuti učinkovitost adukanumaba. Konačni rezultati bit će poznati 2019. godine.

Kao što je navedeno ranije u tekstu, točni patofiziološki mehanizmi zbog kojih dolazi do propadanja kognitivnih sposobnosti i nemogućnosti pamćenja nisu do kraja poznati. Iako je dokazano da u mozgu oboljelih osoba postoje nakupine β -amiloidnih plakova, neuspjeh verubecestata mogao bi biti dodatni dokaz kompleksne patofizio- logije bolesti. Moguće je da će terapija Alzheimerove bolesti u budućnosti kombini- rati više lijekova različitih mehanizama djelovanja (45).

ZAKLJUČAK

Rano postavljanje ispravne dijagnoze vrlo je važno u terapiji Alzheimerove bole- sti. Pravodobno uočavanje karakterističnih simptoma povezanih s kognitivnim smet- njama i pamćenjem omogućava bolesniku da bude jedan korak ispred bolesti. Obitelj zajedno s bolesnikom ima više prigoda za učenje o bolesti i planiranje budućnosti, a lijekovi koji ublažavaju simptome bolesti pomažu u održavanju intelektualnih sposob- nosti na zadovoljavajućoj razini.

Starenjem populacije broj oboljelih od Alzheimerove bolesti raste, te će novi inovativni lijek koji bi mijenjao tijek bolesti i usporavao progresiju zasigurno biti *blockbuster*. Iako su rezultati dosadašnjih istraživanja bili dosta obeshrabrujući, mili- juni oboljelih s nestrpljenjem čekaju.

Therapy of Alzheimer's disease: present and future

S. Šipicki, Z. Rajić Džolić

Abstract

Alzheimer's disease is one of the most prevalent dementia, known since the beginning of the 20th century, women being more affected with it. Here we describe the pathophysiology and clinical picture of the disease and give an overview of the current therapeutic options. There are only four drugs, divided in two classes, registe- red for the therapy of Alzheimer's disease. Non of the existing drugs are able to stop the progression of the disease, so we also take a look into the future with hope that the efficient drug to cure Alzheimer's disease will soon see the light of the day.

1. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>, datum pristupa 1.3.2017.
2. Hippus H, Neundörfer G. The Discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003; 5:101–108.
3. Li R, Singh M. Sex Differences in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35:385–403.
4. <http://www.alz.org/facts/#prevalence>, datum pristupa: 12.3.2017.
5. Barron AM, Pike CJ. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci.* 2012; 4:976–997.
6. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11: 111–128.
7. http://www.alz.org/documents_custom/report_alzfactsfigures2010.pdf, datum pristupa: 2.7.2017.
8. Brinar V. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
9. <http://www.alzheimer.hr/ucionica/to-je-to-alzheimerova-bolest/>, datum pristupa: 6.1.2017.
10. Manivannan Y, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of Environmental Contaminants in the Etiology of Alzheimer's Disease: A Review. *Curr Alzheimer Res.* 2015; 12:116–146.
11. Chen CT, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Subjective Memory Impairment across Age Groups. *PLoS One.* 2014; 9: e98630.
12. Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014; 71:505–508.
13. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau-a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12:65–72.
14. http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp, datum pristupa: 6.1.2017.
15. Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Awareness in early-stage Alzheimer's disease: relationship to outcome of cognitive rehabilitation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004; 26:215–226.
16. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2: a006171.
17. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurol Clin.* 2007; 25:577–609.
18. Brunnström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol.* 2009; 16:488–492.
19. Zorc B. *Farmaceutska kemija, odabrana poglavlja.* Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology.* New York: McGraw-Hill Companies, 2012.
21. Fifer EK. Drugs affecting cholinergic neurotransmission, u: Foye's principles of medicinal chemistry, urednici: Lemke TL, Williams DA. Baltimore: Wolters Kluwer, 2008.
22. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013; 11:315–335.
23. <https://www.drugs.com/drug-class/cholinesterase-inhibitors.html>, datum pristupa: 12.3.2017.
24. <https://www.livertox.nih.gov/Tacrine.htm>, datum pristupa 31.3.2017.

25. Bachurin SO, Bovina EV, Ustyugov AA. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Med Res Rev.* 2017; in press. doi: 10.1002/med.21434.
26. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3:303–333.
27. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-555.pdf>, datum pristupa: 13.3.2017.
28. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-185.pdf>, datum pristupa: 13.3.2017.
29. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-169.pdf>, datum pristupa: 13.3.2017.
30. Farlow MR, Somogyi M. Transdermal Patches for the Treatment of Neurologic Conditions in Elderly Patients: A Review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(6): PCC.11r01149. PMID: PMC3304686
31. <http://nootropicsupplementreview.com/galantamine-review/>, datum pristupa: 6.1.2017.
32. <https://www.drugs.com/dosage/galantamine.html>, datum pristupa: 13.3.2017.
33. <https://www.drugs.com/sfx/galantamine-side-effects.html>, datum pristupa: 13.3.2017.
34. http://www.alz.org/alzheimers_disease_standard_prescriptions.asp, datum pristupa: 6.1.2017.
35. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD003154.
36. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – Searching for the connections. *Br J Pharmacol* 2012; 167:324–352.
37. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-551.pdf>, datum pristupa, 13.3.2017.
38. <http://www.namzarichcp.com/resources>, datum pristupa: 6.1.2017.
39. Greig SL. Memantine ER/Donepezil: A review in Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2015; 29:963–970.
40. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6:37–43.
41. Mullard A. Pharma pumps up anti-tau Alzheimer pipeline despite first Phase III failure. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 16:91–592.
42. Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol.* 2014;13:319–329.
43. <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/Merck-Announces-EPOCH-Study-of-Verubecestat-for-the-Treatment-of-People-with-Mild-to-Moderate-Alzheimers-Disease-to-Stop-for-Lack-of-Efficacy/>, datum pristupa 31.3.2017.
44. Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537:50–56.
45. Canter RG, Penney J, Tsai LH. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 539:187–196.

Primljeno 3. travnja 2017.