

# Nuspojave antidementiva u liječenju pacijenata s Alzheimerovom demencijom

---

**Vehtersbach-Stojan, Petar**

**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:163:901613>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-07**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Petar Vehtersbah-Stojan

NUSPOJAVE ANTIDEMENTIVA U LIJEČENJU PACIJENATA S  
ALZHEIMEROVOM DEMENCIJOM

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Petar Vehtersbah-Stojan

NUSPOJAVE ANTIDEMENTIVA U LIJEČENJU PACIJENATA S  
ALZHEIMEROVOM DEMENCIJOM

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Klinička farmacija

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

Specijalistički rad obranjen je dana 01.09.2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Iva Mucalo
2. doc.dr.sc. Miroslav Herceg
3. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 78 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:

*Puno hvala mentoru doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći, pristupačnosti i susretljivosti tijekom izrade ovog rada.*

*Hvala kolegici Maji na pomoći, kolegicama iz ljekarne na strpljenju, te obitelji, posebice mami, na podršci i motivaciji.*

*Zahvaljujem i sebi na trudu, radu, odricanju i disciplini.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je utvrditi podnošljivost i sigurnost lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, posebice iz razloga što je ova terapija uglavnom rezervirana za stariju populaciju, odnosno rizičnu skupinu pacijenata često povezanu s mutimorbiditetima i polifarmacijom, te se osvrnuti na važnost uloge koju ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, mogu imati u liječenju Alzheimerove demencije i primjeni antidementiva.

**Ispitanici i metode:** U tu svrhu napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature te su pretražene trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori.

**Rezultati:** Najčešće nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze su gastrointestinalne prirode te uključuju mučninu, povraćanje, gubitak težine i proljev. Rivastigmin je pokazao najveću učestalost nuspojava među njima, dok je donepezil povezan s najnižom stopom nuspojava. Uglavnom se javljaju na početku terapije te su blage i često prolazne. Intenzivnije nuspojave javljaju se primjenom većih doza te su često povezane s neispravnom inicijalnom titracijom lijekova. Nuspojave memantina su relativno rijetke te se dosta dobro podnose, a najčešće uključuju konstipaciju, vrtoglavicu, glavobolju i zbunjenost. Pokazalo se da su i one blagog i prolaznog karaktera.

**Zaključak:** Identifikacijom najčešćih nuspojava svakog od odobrenih lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, uključujući donepezil, rivastigmin i memantin, pokazalo se da su nuspojave ovih lijekova relativno rijetke te blagog i prolaznog karaktera pa možemo zaključiti da se antidementivi općenito dobro podnose. Poboljšanje kvalitete života bolesnika oboljelih od Alzheimerove demencije i njihovih njegovatelja je od iznimne važnosti, stoga ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici koji su često u kontaktu s ovim pacijentima i/ili njihovim njegovateljima, moraju imati adekvatna znanja da mogu prepoznati postojeće i potencijalne terapijske probleme, uključujući i nuspojave antidementiva, te svojom intervencijom omogućiti sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju.

## SUMMARY

**Aim:** The aim of this paper is to determine the tolerability and safety of treatment for Alzheimer's dementia, especially because this therapy is mainly reserved for the elderly population, ie the risk group of patients often associated with multimorbidities and polypharmacy, and to look at the importance of the role that pharmacists, as the most accessible health professionals, can play in the treatment of Alzheimer's dementia and the use of antidementia drugs.

**Subjects and method:** For the purposes of this research, a systematic and retrospective review of scientific and professional literature was made and the currently valid therapeutic guidelines, publications of professional associations and institutions, the drug database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices and other available sources were searched.

**Results:** The most common side effects of acetylcholinesterase inhibitors are gastrointestinal in nature and include nausea, vomiting, weight loss and diarrhea. Rivastigmine showed the highest frequency of side effects among them, while donepezil was associated with the lowest rate of side effects. They usually occur at the beginning of therapy and are mild and often transient. More intense side effects occur at higher doses and are often associated with incorrect initial drug titration. Side effects of memantine are relatively rare and well tolerated, and most commonly include constipation, dizziness, headache, and confusion. It turns out that they are also mild and transient.

**Conclusion:** The identification of the most common side effects of each of the approved drugs for the treatment of Alzheimer's dementia, including donepezil, rivastigmine and memantine, showed that the side effects of these drugs are relatively rare and mild and transient, so we can conclude that antidementia drugs are generally well tolerated. Improving the quality of life of patients with Alzheimer's dementia and their carers is extremely important, so pharmacists, as the most accessible health professionals who are often in contact with these patients and / or their carers, must have adequate knowledge to identify existing and potential therapeutic problems, including side effects of antidementia drugs, and make interventions to provide safe and effective pharmacotherapy.

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY .....	II
SADRŽAJ .....	III
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Alzheimerova demencija.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1. Incidencija i prevalencija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2. Ekonomski utjecaj.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Etiologija, patofiziologija i faktori rizika.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.1. Etiologija .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2. Patofiziologija .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.3. Rizični faktori .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4. Klinička slika Alzheimerove demencije .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. Lijekovi za liječenje Alzheimerove demencije .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1 Inhibitori acetilkolinesteraze .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.2. Antagonisti NMDA glutamatnog receptora .....</b>	<b>15</b>
<b>1.6. Terapija sekundarnih simptoma Alzheimerove demencije.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6.1. Nefarmakološke intervencije.....</b>	<b>18</b>
<b>1.6.2. Farmakoterapija BPSD .....</b>	<b>19</b>



<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. Nuspojave lijekova za liječenje Alzheimerove demencije .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Pregled istraživanja nuspojava.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.1. Donepezil.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2.2. Rivastigmin .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.3. Memantin .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3. Uloga ljekarnika u skrbi za pacijenta s Alzheimerovom demencijom .....</b>	<b>53</b>
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>55</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>63</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>64</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>71</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Napredak zdravstva u proteklom stoljeću omogućio je ljudima dulji i zdraviji život. To je također rezultiralo povećanjem broja ljudi s nezaraznim bolestima, uključujući demenciju. Demencija opterećuje, ne samo ljude koji je imaju, već i njihove negovatelje i obitelji te je jedan od glavnih uzroka invalidnosti i ovisnosti starijih ljudi širom svijeta. Iako demencija uglavnom zahvaća starije ljude, ona nije normalan dio starenja. Demencija je sindrom, kronične i neurodegenerativne prirode, koji dovodi do progresivnog propadanja intelektualnih funkcija, što uključuje pamćenje, razmišljanje, ponašanje i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Sama demencija se ne može promatrati kao određena bolest, već je ona skup brojnih neuropsiholoških promjena (1).

Alzheimerova bolest je najčešći oblik demencije i vjerojatno iznosi 60-70% svih slučajeva demencije. Ostale vrste demencije uključuju vaskularnu demenciju, demenciju s Lewyjevim tjelešcima i grupu bolesti koje doprinose frontotemporalnoj demenciji. Granice među podvrstama su nejasne, a često postoje i miješani oblici (2).

## 1.1. Alzheimerova demencija

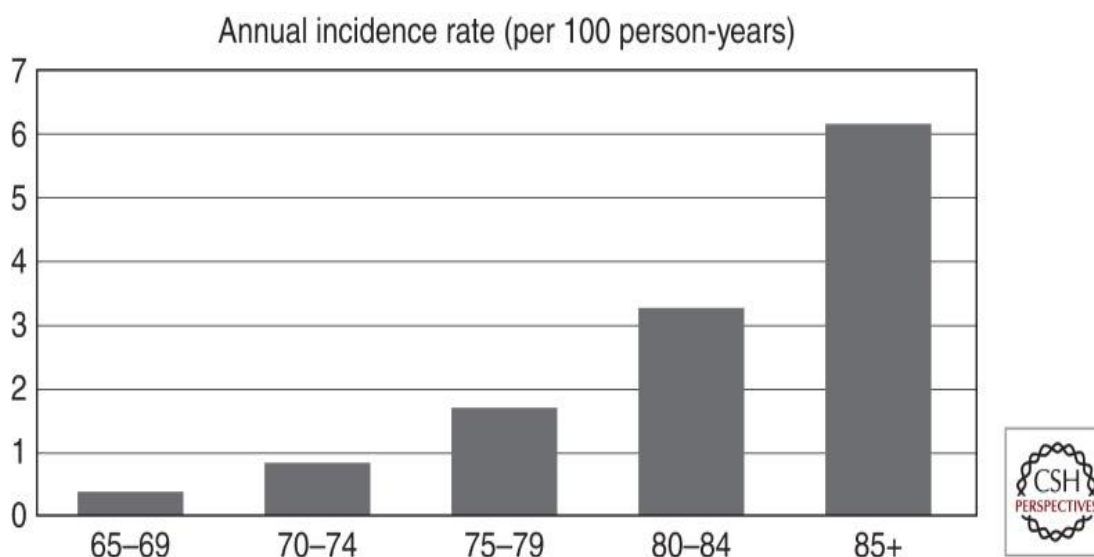
Alzheimerova bolest (AD), koja se također naziva i Alzheimerovom demencijom, je kronična neurodegenerativna bolest koju karakterizira kognitivno propadanje. Obično počinje polako i postupno se pogoršava s vremenom. AD može nastati u bilo kojoj dobi, ali prvenstveno zahvaća osobe starije životne dobi (nakon 65. godine). AD treba razlikovati od normalnog smanjenja kognitivnih funkcija povezanih sa starenjem, koje je postupno i povezano s manjom invalidnošću. Alzheimerova demencija najčešće počinje slabljenjem sposobnosti formiranja nedavnih sjećanja, ali kako bolest napreduje utječe na sve intelektualne funkcije (govor, razmišljanje, učenje, prepoznavanje, orijentaciju, ponašanje...) i osnovne tjelesne funkcije, što znači potpunu ovisnost u svakodnevnom životu. Iako AD počinje blagim simptomima, ona završava teškim oštećenjem mozga te vodi u preuranjenu smrt. Brzina progresije bolesti je varijabilna te tipični životni vijek nakon dijagnoze iznosi tri do devet godina (3,4).

## 1.2. Epidemiologija

### 1.2.1. Incidencija i prevalencija

Točne procjene učestalosti demencije ovise o njenoj definiciji i konkretnom pragu koji se koristi. Sindrom demencije pogađa otprilike 5-8% osoba starijih od 65 godina, 15-20% osoba starijih od 75 godina i 25-50% pojedinaca starijih od 85 godina. Alzheimerova bolest je najčešća demencija koja čini 60-70% ukupnog broja, s većim udjelom u starijim dobnim skupinama. Vaskularna demencija je vjerojatno sljedeća najčešća, ali njezina je učestalost nepoznata. Preostale vrste demencije čine mnogo manji udio ukupnog broja (5).

U 60. godini života Sjeverna Amerika i zapadna Europa imaju najveću prevalenciju demencije, odnosno 6,4% i 5,4% stanovništva u dobi od 60 godina boluje od demencije. Slijede Latinska Amerika (4,9%) te Kina i njeni zapadno-pacifički susjedi u razvoju (4,0%). Godišnje stope incidencije (na 1000 ljudi) za ove zemlje procijenjene su na 10,5 za Sjevernu Ameriku, 8,8 za Zapadnu Europu, 9,2 za Latinsku Ameriku te 8,0 za Kinu i njezine zapadno-pacifičke susjede u razvoju. Sa starenjem se događa eksponencijalni porast incidencije u svim zemljama, posebno kroz sedmo i osmo desetljeće života (Slika 1) (6).



Slika 1. Prikaz povećane incidencije Alzheimerove demencije po godinama života

Dva faktora pridonose poteškoćama u uspostavljanju točnih stopa incidencije AD:

1. određivanje dobi u kojoj počinje
2. definiranje populacije bez bolesti

Unatoč tome, studije ilustriraju stalno povećanje stopa incidencije s dobi, od oko 0,5% godišnje kod osoba starih 65–70 godina do otprilike 6–8% godišnje kod osoba starijih od 85 godina. Brz porast učestalosti AD s porastom dobi, u kombinaciji s relativno dugim trajanjem bolesti, u velikoj mjeri objašnjava visoku prevalenciju bolesti u svijetu. Poboljšanje i standardizacija dijagnostičkih metoda omogućit će precizniju usporedbu procjena učestalosti AD u različitim populacijama (6).

#### *Demencija: prioritet za javno zdravstvo*

2008. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) demenciju je proglasila prioritetnim stanjem putem Akcijskog programa jaza mentalnog zdravlja (engl. Mental Health Gap Action Programme): "Projekcije prevalencije i incidencije pokazuju da će broj oboljelih od demencije i dalje rasti, posebno među najstarijima, a zemlje u demografskoj tranziciji doživjet će najveći rast. Ukupni broj oboljelih od demencije u svijetu u 2010. godini se procjenjuje na 35,6 milijuna, a predviđa se da se gotovo udvostruči svakih 20 godina, odnosno na 65,7 milijuna u 2030. te 115,4 milijuna u 2050. Ukupan broj novih slučajeva demencije svake godine širom svijeta iznosi gotovo 7,7 milijuna, što podrazumijeva jedan novi slučaj svake četiri sekunde. Najveći će porast biti u zemljama u razvoju, a najbrži rast starijeg stanovništva odvija se u Kini i Indiji te njihovim susjedima iz južne Azije i zapadnog Tihog oceana. Predviđa se da će do 2050. godine ljudi stariji od 60 godina činiti 22% svjetskog stanovništva, a četiri petine žive u Aziji, Latinskoj Americi ili Africi. Gledajući ove podatke, očito je da postoji hitna potreba za djelovanjem, jer ni zdravstveni ni financijski sustavi nisu spremni suočiti se sa veličinom ove situacije." (7).

#### *Demencija u Europi*

Prema udruzi Alzheimer Europe (Alzheimer Europe Association) i nakon UN-ove demografske prognoze, broj dementnih pacijenata u Europi značajno će se povećati u

sljedećim godinama. U EU-u živi preko šest milijuna osoba s demencijom. Trenutno 40% oboljelih od Alzheimerove bolesti u kasnoj fazi stanuje kod kuće, dok 60% živi u zdravstvenim ustanovama. Obitelji se često moraju brinuti za članove s Alzheimerovom bolešću, što je izazovno iskustvo. Sa starenjem "baby boom" generacije, upravljanje demencijom u starijih osoba jedan je od najvećih izazova s kojima će se Europa morati suočiti u sljedećih 50 godina (8).

### *Mortalitet povezan s demencijom*

Demencija skraćuje život svojih pacijenata. Jedna od najboljih studija na ovom području procijenila je medijan preživljavanja s Alzheimerovom bolešću na 7,1 godinu (6,7 - 7,5 godina) te 3,9 godina (3,5 do 4,2 godine) kod vaskularne demencije. Jasno je da postoje individualne varijabilnosti oko ovih srednjih procjena. Nezavisni doprinos demencije smrtnosti teško je procijeniti te potvrde o smrti nisu pouzdani pokazatelj, pošto se demencija rijetko smatra izravnim ili osnovnim uzrokom smrti. Osobe s demencijom često imaju komorbiditetna zdravstvena stanja koja mogu ili ne moraju biti povezana s procesom demencije te koja sama po sebi mogu ubrzati smrt. Tako da se smrt osoba s demencijom opet ne može automatski pripisati demenciji. Trenutno, demenciju se navodi kao 6. vodeći uzrok smrtnosti (9).

### **1.2.2. Ekonomski utjecaj**

Demencija je skupa, odnosno globalni društveni financijski troškovi upravljanja AD su ogromni. Trošak bolesti je visok s obzirom na javne i privatne financije. Obitelji i njegovatelji koji su potrebni za pružanje skrbi i bolesnici zahvaćeni demencijom također plaćaju visoku cijenu u pogledu njihove kvalitete života.

Trošak demencije prema WHO-u 2008:

"Liječenje i briga o osobama s demencijom u 2008. iznosila je više od 604 milijarde američkih dolara godišnje. To uključuje troškove pružanja zdravstvene i socijalne skrbi, kao i smanjenje ili gubitak prihoda osoba s demencijom i njihovih njegovatelja. Očekuje se da će se

troškovi demencije povećati za 43% između 2008. i 2030., dosegnuvši porast od 250 milijardi eura u 2030. godini. Procijenjeni godišnji svjetski trošak za društvo demencije, 604 milijarde američkih dolara u 2008., naglašava ogroman utjecaj koji demencija ima na socioekonomske uvjete u svijetu. Da je skrb o demenciji zemlja, to bi bila dvadeset prva svjetska ekonomija, rangirana između Poljske i Saudijske Arabije. Opseg ovih troškova je razumljiv s obzirom da 35,6 milijuna ljudi širom svijeta čini 0,5% svjetskog ukupnog stanovništva." (10).

Izvješće WHO-a 2012 "Demencija: zdravstveni prioritet" navodi:

"U zemljama s visokim standardom, neslužbena (45%) i službena socijalna skrb (40%) čine većinu troškova, dok je proporcionalan doprinos izravnih zdravstvenih troškova (15%) mnogo niži. U zemljama s nižim standardom direktni troškovi socijalne skrbi su mali, a troškovi neslužbene skrbi (tj. neplaćene skrbi koju pruža obitelj) prevladavaju. Promjena populacijske demografije u mnogim zemljama s nižim standardom može dovesti do smanjenja dostupnosti članova šire obitelji u narednim desetljećima."

Većina europskih zemalja troši oko 1% svog bruto domaćeg proizvoda (BDP) na demenciju. Švedska troši preko 2,5%. Najveći pokretač troškova su starački domovi ili staračka skrb. U razvijenim zemljama AD je jedna od financijski najskupljih bolesti (11).

#### *Nužnost poboljšanja rane identifikacije rizika, dijagnoze i poboljšanja upravljanja Alzheimerovom demencijom*

Nema dostupnih terapija koje zaustavljaju ili poništavaju napredovanje Alzheimerove bolesti, što posljedično rezultira pogoršanjem zdravstvenog stanja i dovodi do smrti. Trenutno ne postoje određeni markeri koji bi mogli sa 100% sigurnošću potvrditi dijagnozu AD. Za identifikaciju bolesnika s AD-om koristi se kombinacija snimanja mozga i klinička procjena ima li znakova oštećenja pamćenja. Definitivna dijagnoza može se dobiti tek nakon obdukcije pacijenata ispitivanjem moždanog tkiva. Postoji jasna potreba za konkretnim napretkom u području biomarkera za procjenu rizika, dijagnoze i praćenja napredovanja bolesti. Pregled bolesnika i dalje je vrlo skup i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvili pouzdani testovi za dijagnozu te također i terapijska sredstva, odnosno lijekovi koji bi usporili progresiju, zaustavili ili spriječili pojavu AD i drugih demencija (7).

### **1.3. Etiologija, patofiziologija i faktori rizika**

Još se uvijek u potpunosti ne razumije što uzrokuje Alzheimerovu bolest kod većine ljudi. U ljudi s ranom pojavom Alzheimerove bolesti najvjerojatniji je uzrok genetska mutacija. Kasni početak Alzheimerove bolesti nastaje iz složene serije moždanih promjena koje se događaju desetljećima, a uzroci vjerojatno uključuju kombinaciju genetskih, okolišnih i životnih čimbenika. Važnost bilo kojeg od ovih čimbenika u povećanju ili smanjenju rizika od razvoja Alzheimerove bolesti može se razlikovati od osobe do osobe (12).

#### **1.3.1. Etiologija**

Istraživanja pokazuju da vaskularna bolest predisponira Alzheimerovoj bolesti kao i vaskularnoj demenciji. U kratkim i duljim ispitivanjima učestalosti latencije pušenje povećava rizik od Alzheimerove bolesti. (13, 14) Dijabetes se također pokazao kao faktor rizika, a u dugoročnim kohortnim studijama hipertenzija u srednjoj životnoj dobi i povišen kolesterol povezani su s pojavom Alzheimerove bolesti u kasnijoj životnoj dobi (15,16).

Grupa kardiovaskularnih rizičnih čimbenika koja uključuje hipertenziju, dijabetes, dislipidemiju i pušenje povećava rizik od incidencije demencije, bilo da se izloženost tim faktorima mjerila u srednjoj životnoj dobi ili nekoliko godina prije početka demencije (17, 18). Unatoč povremenim negativnim rezultatima velikih prospektivnih studija, sveukupni dokazi o uzročnoj ulozi kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i kardiovaskularnih bolesti u etiologiji demencije i Alzheimerove bolesti vrlo su jaki (19). To dovodi do pretpostavke da Alzheimerova bolest i ateroskleroza imaju zajedničku patofiziološku i etiološku podlogu: ApoE ε4 polimorfizam, hiperkolesterolemija, hipertenzija, hiperhomocisteinemija, dijabetes, metabolički sindrom, pušenje, sistemska upala, povećani unos masti i pretilost (20).

Jedan od komplicirajućih čimbenika za intervencije na ovom području je taj da dokazi upućuju na to da iako hipertenzija, povišen kolesterol i pretilost u srednjoj životnoj dobi povećavaju rizik za kasniji početak demencije, razina krvnog tlaka, kolesterol i indeks tjelesne mase progresivno padaju prije početka bolesti (21, 22, 23). Dakle, osobe s demencijom imaju nižu razinu krvnog tlaka, kolesterola i tjelesne mase od ostalih. Stoga rana primarna prevencija može biti najučinkovitija intervencija. Preventivna ispitivanja pokazuju da statini i antihipertenzivno liječenje ne smanjuju učestalost demencije kada su započeti u starijih ljudi, ali nije bilo dugoročnih ispitivanja od sredine života pa nadalje (24, 25).

### 1.3.2. Patofiziologija

Patofiziologija AD je povezana s ozljedom i smrću neurona, započinjući u području hipokampalne regije mozga koja je uključena u pamćenje i učenje, a atrofija zatim utječe na cijeli mozak (26).

Amiloid beta ( $A\beta$ ) je kratak peptid koji je nenormalan proteolitički nusprodukt amiloidnog prekursorskog proteina (APP), tj. transmembranskog proteina čija je funkcija nejasna, ali se smatra da je uključena u razvoj neurona. Amiloid beta monomeri su topive molekule koje sadrže kratke beta regije. U dovoljno visokoj koncentraciji podliježu dramatičnoj konformacijskoj promjeni te nastaje terciarna struktura bogata beta plohamama što dovodi do njihove agregacije u netopive amiloidne fibrile. Ti fibrili se smještaju izvan neurona u gustim formacijama koje znamo kao neuritički ili senilni plakovi, zatim u manje gustim agregatima kao difuzni plakovi te ponekad u zidu manjih krvnih žila u mozgu u procesu zvanom amiloidna (kongofilna) angiopatija. Također, u Alzheimerovoj bolesti primjećena je nenormalna agregacija tau proteina. Tau protein se eksprimira u neuronima središnjeg živčanog sustava te mu je uloga održavanje stabilnosti mikrotubula u staničnom citoskeletu aksona. Kao i većina proteina vezanih za mikrotubule, tau protein se normalno regulira fosforilacijom. U bolesnika s AD, hiperfosforilirani tau (P-tau) se akumulira u obliku uparenih spiralnih filamenata koji se zatim agregiraju u mase unutar tijela živčanih stanica, poznate kao neurofibrilarne petlje i kao distrofični neuriti povezani s amiloidnim plakovima (27).

Trenutni dokazi ukazuju na promjene cerebrospinalnih razina  $A\beta$ , tau i P-tau, koje nisu statične u toku bolesti. Mehanizam koji pokreće stvaranje senilnih plakova i neurofibrilarnih petlji još uvijek nije poznat. Senilni plakovi i neurofibrilarne petlje potiču oštećenje i smrt neurona, a kao posljedica se javlja gubitak pamćenja i simptomatske promjene u ponašanju. Isto tako, trenutne hipoteze uključuju cirkulirajuće  $A\beta$ -oligomere kao potencijalno neurotoksične tvorbe, a ne samo plakove.

Neurodegenerativni proces AD osim spomenutih neurotoksičnih mehanizama, uključuje abnormalnosti ekscitacijskih aminokiselina poput glutamata, najraširenijeg ekscitacijskog neurotransmitera. Njegovo nenormalno oslobađanje i ekscitotoksičnost usko je povezana s kroničnim unosom kalcija ( $Ca^{++}$ ) kroz kalcijeve kanale receptora za NMDA (N-metil-D-aspartat), a u konačnici dovodi do preopterećenja neurona kalcijevim ionima, fenomena koji



je uključen u oštećenje stanica i smrt neurona. Primjećeno je da je neuroinflamacija potaknuta ovim mehanizmom također uključena u složenu kaskadu koja vodi do patologije i simptoma AD. Značajni patološki i klinički dokazi dokumentiraju imunološke promjene povezane s AD, uključujući povećane proupalne koncentracije citokina u krvi i cerebrospinalnoj tekućini. Mogu li ove promjene biti uzrok ili posljedica AD ostaje nepoznato, ali upala unutar mozga, uključujući povećanu reaktivnost rezidualne mikroglije prema amiloidnim naslagama, uključena je u patogenezu i progresiju AD (28, 29).

Glavni uzroci ovih mnogostrukih promjena i dalje ostaju nepoznati, ali smatra se da starija dob, genetika te negenetski faktori igraju važnu ulogu. Alzheimerova bolest je najčešći uzrok demencije u zapadnim društvima (6).

### **1.3.3. Rizični faktori**

#### *1. Starost*

Rizik za razvojem Alzheimerove bolesti raste s dobi. Većina bolesnika razvije AD nakon 65. godine. Rizik od razvoja AD doseže čak 50% za osobe starije od 85 godina.

Budući da se životni vijek produžuje te ukupna populacija povećava, ova bolest postaje ozbiljna briga. Stope incidencije za Alzheimerovu bolest pokazuju udvostručenje incidencije za otprilike svakih šest godina dodatnog života, što ukazuje na eksponencijalno povećani rizik s porastom dobi. Taj je eksponencijalni rizik prilično sličan u svim studijama, bez obzira na geografsku regiju, čak i ako se temeljna stopa apsolutne incidencije razlikuje (30).

Primjer takve prirode bolesti je studija iz 1995. godine, provedena u Istočnom Bostonu, u Massachusettsu. Praćene su sve neinstitucionalizirane osobe starije od 65 godina u zajednici od 32 000 pojedinaca: prevalencija Alzheimerove bolesti bila je 10% onih starijih od 65 godina i 47% među starijim od 85 godina. 8% ljudi starijih od 65 godina i 36% starijih od 85 godina imalo je kognitivno oštećenje dovoljno ozbiljno da su imali ograničenu sposobnost samostalnog života (31).

## 2. Genetika

S obzirom na njihov uzrok i početak, AD se dijeli na dva tipa: sporadični/kasni te nasljedni/rani oblik Alzheimerove bolesti. Velika većina slučajeva Alzheimerove bolesti nije genetski naslijeđena, iako neki geni mogu djelovati kao faktori rizika. Genetski oblici Alzheimerove bolesti obično nastaju prije 65. godine života te čine do 1% slučajeva bolesti (32).

### *A) Nasljedni oblik AD (rani početak)*

Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti prenosi se autosomno dominantno, odakle naziv "autosomno dominantna Alzheimerova bolest (ADAD)" ili "obiteljska Alzheimerova bolest". Pogođeni su mnogi članovi obitelji u više generacija. S obzirom da se početni simptomi razvijaju prije 60. godine, a mogu se pojaviti već kod osoba između 30. i 40. godine života, još se naziva "rani oblik AD". Većina ADAD može se pripisati mutacijama proteina amiloidnog prekursora (APP) i / ili gena presenilina 1 i 2 (PSEN1 i PSEN2). Mutacije u genima APP i presenilina rezultiraju povećanim stvaranjem proteina A $\beta$ 42 (beta amiloid koji sadrži 42 aminokiseline), koji se akumulira u amiloidne plakove i uzrokuje smrt neurona. Nekoliko stotina obitelji nosi i mutaciju na genu APP, PSEN1 i PSEN2. Otkriće mutacija u genima APP, PSEN1 i PSEN2 pridonijelo je razumijevanju molekularnog mehanizma nastanka Alzheimerove bolesti. Zanimljivo je kako više od 200 otkrivenih mutacija u ovim genima ima jednak učinak na povećanje omjera peptida A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, ukazujući na jedinstven mehanizam nastanka ovog oblika AD (32).

### *B) Sporadični oblik AD (kasni početak)*

Sporadični oblik AD, koji ne pokazuje karakter autosomno-dominantnog nasljeđivanja, javlja se nakon 65. godine života te se naziva i kasni oblik AD. Za razliku od nasljednog oblika Alzheimerove bolesti koji je vrlo rijedak, ovaj oblik AD se javlja kod većine pacijenata. On nastaje kao posljedica zajedničkog djelovanja nekoliko gena i nekoliko čimbenika rizika. Rizični geni povećavaju vjerojatnost razvoja bolesti (do 15 puta), ali ne jamče da će se to dogoditi. Jedini do sada sa sigurnošću utvrđen rizični čimbenik za nastanak sporadičnog oblika AD je polimorfizam  $\epsilon$ 4 apolipoproteina E (ApoE). Ovaj polimorfizam prisutan je u 15% zdrave populacije, a u grupi oboljelih od AD prisutan je u 65% oboljelih. Polimorfizam  $\epsilon$ 4 predstavlja samo povećani rizik razvoja AD, a ne njegov uzrok (33).

### 3) Okoliš

Nekoliko studija pokazuje ulogu utjecaja okoliša na razvoj AD. U nedavnom pregledu Richard Mayeux i Yaakov Stern saželi su ulogu prehrane, fizičke aktivnosti i bolesti koje potencijalno imaju ulogu u nastanku Alzheimerove bolesti. Otkriveno je da dijabetes, hipertenzija, pušenje, pretilost i dislipidemija povećavaju rizik razvoja AD, kao i povijest moždanih trauma, cerebrovaskularnih bolesti i vaskulopatije. Također, pokazalo se da viši stupanj obrazovanja i mediteranska prehrana smanjuju rizik od razvoja AD.

## **1.4. Klinička slika Alzheimerove demencije**

Demencija je sindrom karakteriziran poremećajem više funkcija mozga, uključujući pamćenje, mišljenje, orijentaciju, razumijevanje, računanje, sposobnost učenja, govor i prosudbu. Ne uzrokuje poremećaj svijesti. Pogoršanje kognitivne funkcije obično je popraćeno pogoršanjem emocionalne kontrole, društvenog ponašanja ili motivacije.

Demencija može utjecati na osobu na različite načine, a napredovanje bolesti ovisi o utjecaju same bolesti te osobnosti osobe i njenom zdravstvenom stanju. Demencija se može podijeliti u tri stadija:

- rana faza: prva godina ili dvije
- srednja faza: druga do četvrta ili peta godina
- kasna faza: peta godina i poslije

Ova razdoblja daju se kao približna prognoza razvoja bolesti, ali neće sve osobe s demencijom pokazivati iste simptome (7).

### *Podjela simptoma Alzheimerove demencije:*

Alzheimerova bolest opisuje klinički sindrom sastavljen od tri domene. Prvo, neuropsihološka domena koja obuhvaća one nedostatke kognitivnih funkcija poput amnezije (gubitak pamćenja), afazije (poremećaj jezika), apraksije (nemogućnost obavljanja motoričkih zadataka unatoč netaknutim motoričkim funkcijama) i agnozije (nemogućnost prepoznavanja ljudi ili predmeta unatoč netaknutim osjetilnim funkcijama). Drugo, skupina psihijatrijskih simptoma i poremećaja u ponašanju koji nisu kognitivne prirode te su nazvani

neuropsihijatrijskim obilježjima, odnosno bihevioralni i psihološki simptomi demencije (BPSD). Oni se sastoje od psihijatrijskih simptoma (poput zablude, halucinacije, depresije, paranoidnih ideja i pogrešnih nauka) i poremećaja u ponašanju (poput agresije, lutanja i seksualnih dezinhibicija). Treće, problemi s svakodnevnim aktivnostima (engl, activities of daily living - ADL), koji uključuju instrumentalni ADL u ranim fazama demencije kada osoba nije u mogućnosti obavljati složene zadatke, poput kupovine, vožnje i korištenja telefona, te osnovni ADL u kasnijim fazama demencije, kada osoba nije u mogućnosti hraniti se, oprati se, obaviti nuždu, obući se i obavljati ostale najosnovnije radnje (34).

### *Rana faza*

Rana faza često se zanemaruje. Rođaci i prijatelji (ponekad i profesionalci) to vide kao "starost", odnosno samo normalan dio procesa starenja. Budući da je početak bolesti postupan, teško je sa sigurnošću odrediti kada točno počinje. Kod pacijenta se javljaju sljedeći simptomi:

- Postane zaboravan, pogotovo u vezi sa stvarima koje su se upravo dogodile
- Može imati poteškoća u komunikaciji, poput otežanog pronalaženja riječi
- Izgubi se na poznatim mjestima
- Izgubi pojam o vremenu (koje je doba dana, mjesec, godina, godišnje doba)
- Ima poteškoća u donošenju odluka i vođenju osobnih financija
- Ima poteškoća u izvršavanju složenih kućanskih poslova
- Raspoloženje i ponašanje:
  - može postati manje aktivan i motiviran te izgubiti interes za aktivnosti i hobije
  - može pokazati promjene raspoloženja, uključujući depresiju ili anksioznost
  - može reagirati neuobičajeno ljutito ili agresivno

### *Srednja faza*

Kako bolest napreduje, ograničenja postaju jasnija i ograničavajuća te pacijent:

- Postane vrlo zaboravljiv, posebno u vezi nedavnih događaja i imena ljudi
- Ima poteškoća u razumijevanju vremena, mjesta i događaja
- Može se izgubiti i kod kuće i u zajednici
- Ima sve veće poteškoće u komunikaciji (govor i razumijevanje)
- Treba pomoć u osobnoj njezi (tj. pri obavljanju nužde, pranju, oblačenju)
- Ne može sam uspješno pripremiti hranu, kuhati, čistiti ili kupovati
- Ne može sigurno živjeti sam, bez značajne podrške

Promjene u ponašanju mogu uključivati lutanje, opetovano ispitivanje, pozivanje, poremećeno spavanje, halucinacije (gledanje ili slušanje stvari koje nisu tamo), neprimjereno ponašanje u kući ili u zajednici (npr. agresija).

### *Kasna faza*

Posljednja faza uključuje gotovo potpunu ovisnost o drugima i neaktivnost. Poremećaji pamćenja vrlo su ozbiljni i fizička strana bolesti postaje očiglednija. Kod pacijenta možemo primjetiti sljedeće:

- Obično nije svjestan vremena i mjesta u kojem se nalazi
- Ima poteškoća u razumijevanju onoga što se događa oko njih
- Ne može prepoznati rođake i prijatelje ili poznate predmete
- Ne snalazi se u vlastitoj kući
- Ne može jesti bez pomoći te može imati poteškoća pri gutanju
- Ne može sam obavljati osobnu higijenu (kupanje i obavljanje nužde)
- Može imati inkontinenciju mokraće ili stolice
- Teška pokretljivost: možda neće moći hodati ili će biti vezan za kolica ili krevet

Promjene u ponašanju mogu eskalirati i uključuju agresiju prema njegovatelju ili neverbalnu agitaciju (udaranje, vrištanje ili stenjanje) (35).

## 1.5. Lijekovi za liječenje Alzheimerove demencije

Za Alzheimerovu bolest trenutno nisu dostupni lijekovi koji utječu na razvoj bolesti (engl. disease-modifying drugs) u smislu da bi se ona mogla izlječiti ili da se uspori njen napredak, ali postoje i koriste se lijekovi koji mogu umanjiti njene simptome te pomoći u poboljšanju kvalitete života, barem jedno vrijeme.

Kako Alzheimerova bolest napreduje, moždane stanice umiru, a veze među stanicama se gube, što uzrokuje pogoršanje kognitivnih simptoma. AD primarno oštećuje neurone koji proizvode glutamat i acetilkolin i pridružene sinapse, a ovo oštećenje dobro korelira s ranim kognitivnim simptomima AD. Kako je već spomenuto, trenutni lijekovi ne utječu na patologiju AD te ne mogu zaustaviti oštećenje koje Alzheimerova bolest uzrokuje na stanicama mozga, ali mogu pomoći umanjiti ili stabilizirati simptome kroz ograničeno vrijeme na način da ciljaju određene neurotransmitorne sustave koji su važni u prenošenju poruka među živčanim stanicama mozga te tako "nadoknađuju" gubitak neurona (36,38,40,41).

S obzirom na to, razlikujemo dvije vrste lijekova koje se trenutno koriste za liječenje kognitivnih simptoma AD (gubitak pamćenja, zbunjenost i problemi s razmišljanjem i zaključivanjem): inhibitori acetilkolinesteraze i antagonisti NMDA receptora (36).

### 1.5.1 Inhibitori acetilkolinesteraze

Inhibitori acetilkolinesteraze (inhibitori kolinesteraze), odobreni za simptomatsko olakšanje AD su:

- Galantamin - odobren od FDA za blagu do umjerenu fazu (u RH nije odobren)
- Donepezil - odobren za liječenje svih stadija AD
- Rivastigmin - odobren za blagu do umjerenu AD kao i za blagu do umjerenu demenciju povezanu s Parkinsonovom bolešću (37,39)

Ovi lijekovi blokiraju acetilkolinesterazu, enzim koji razgrađuje neurotransmiter acetilkolin. Kako je AD povezana s niskom razinom acetilkolina, rezultat njihovog inhibitorynog

djelovanja je povećana količina tog neurotransmitera u sinapsi čime se održava njegova funkcija kao glasnika između neurona, odnosno povećava se razina komunikacije između živčanih stanica. U kliničkom smislu, održava se kognitivna sposobnost pacijenta, uključujući učenje, pamćenje i pažnju. Učinkovitost varira od osobe do osobe, ali najčešće je to poboljšanje moždane funkcije skromno i kratkotrajno. S napredovanjem bolesti, pogoršavaju se i simptomi, tako da možemo reći da se primjenom ovih lijekova samo odgađa ili usporava pogoršanje simptoma (37,38,40,41).

Potencijal i trajanje učinka ovih lijekova vjerojatno su ograničeni prirodom faze bolesti. Što je izraženija demencija, to je više neuronskih oštećenja i manji je broj preživjelih kolinergičnih neurona, stoga i ograničenije učinkovitosti inhibitora kolinesteraze - jednom kada su svi enzimi zasićeni, više nema učinka koji bi mogao biti proizveden, odnosno postoji "strop"(38).

S obzirom na porast prevalencije AD-a, potrebno je više studija kako bi se utvrdila uloga kolinergičkih lijekova u bolesnika s teškim AD-om i pružili usporedni podaci o terapijskim mogućnostima za ovu skupinu bolesnika. Lijekovi su najučinkovitiji kada ih osoba uzima u blagom do umjerenom stadiju bolesti te može proći dva do šest tjedana prije nego što se pojave bilo kakvi rezultati. Iako nisu objavljeni rezultati terapije za tešku demenciju, neka ispitivanja ukazuju da ti lijekovi i dalje djeluju dok se kolinergički deficit povećava. Koristi prijavljene za ove lijekove obično se javljaju u većim dozama. Međutim, što je veća doza, to su vjerojatnije nuspojave (38,39).

Donepezil je visoko selektivan i reverzibilan središnji inhibitor acetilkolinesteraze u standardnim dozama od 5–10 mg dnevno. Pacijenti s umjerenom do teškom AD mogli bi imati koristi od veće doze, tj. 23 mg dnevno, iako se pokazalo da je ova doza imala malo bolju učinkovitost u odnosu na dozu od 10 mg dnevno, uz pogoršanje nuspojava poput gastrointestinalnih tegoba tijekom prvog mjeseca liječenja, ali s smanjenim pojavljivanjima nakon toga. Rivastigmin inhibira i acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Terapija se započinje s 1,5 mg dva puta dnevno i treba se postupno povećavati sve do 6 mg dva puta dnevno, da bi se postigao potpuni učinak ovog lijeka. Transdermalni flaster zbog svojih karakteristika prilagođenog oslobađanja lijeka, omogućuje primjenu jednom dnevno te korištenje većih doza, a ne manifestira se gastrointestinalnim nuspojavama kao oralni oblik te je pogodan za pacijente u težim fazama bolesti, kada je to preporučljivo. Galantamin, sa svojim specifičnim farmakodinamičkim svojstvima, je reverzibilan i kompetitivan inhibitor acetilkolinesteraze te također i alosterički modulator vezanjem na kolinergične nikotinske

receptore. U praksi se koristi oralni oblik s produljenim otpuštanjem te se doze kreću od 16 do 24 mg. Iako su široko propisivani, ovi lijekovi imaju, kao što je već rečeno, samo ograničene i prolazne te blage i simptomatske učinke u usporedbi s placebo, bez određenog utjecaja na dugoročni neurodegenerativni proces (42).

### **1.5.2. Antagonisti NMDA glutamatnog receptora**

Jedna od patoloških hipoteza za koju se sugerira da uzrokuje AD su neurotoksični mehanizmi, što rezultira otpuštanjem prekomjerne količine aminokiselina. Kod pacijenata s AD događa se gubitak glutamatnih piramidarnih neurona, dok su glutamatni receptori NMDA (N-metil-D-aspartat) sačuvani. Prevelika stimulacija ovih receptora mogla bi dovesti do gubitka neurona što može utjecati na patofiziologiju Alzheimerove bolesti. Osim AD, prevelika aktivacija NMDA receptora je pozadina i drugih neurodegenerativnih bolesti te dosadašnji pokušaji antagonizma ovog receptora nisu bili uspješni zbog značajnih nuspojava. Te se nuspojave javljaju zbog kritične uloge koju NMDA receptori imaju u brojnim funkcijama mozga, uključujući sinaptičku komunikaciju i formiranje memorije (38,43).

Memantin je blokator, odnosno antagonist NMDA receptora te regulira aktivnost glutamata, koji sudjeluje u obradi podataka, njihovoj pohrani i pronalaženju, čime usporava napredovanje simptoma kod pacijenata s AD. Jednostavnije rečeno, memantin štiti neurone od toksičnosti uzrokovane prevelikom aktivacijom glutamatnih NMDA receptora (37,41,43).

Iznenadujuće je da drugi lijekovi koji blokiraju kanale NMDA receptora, poput ketamina, pokazuju ozbiljne štetne učinke. Terapijska učinkovitost i podnošljivost memantina vjerojatno je rezultat inhibicijskih mehanizama koje dijeli s ketaminom, u kombinaciji s djelovanjem specifičnim za memantin, zbog čega ne pokazuje takve nuspojave. Te potencijalno važne razlike između memantina i ketamina uključuju djelovanje na zatvaranje blokiranih kanala i vezanje memantina na dva mjesta na NMDA receptorima. Budući da modulacija aktivnosti NMDA receptora može povećati ili smanjiti podražljivost neuronskih krugova, suptilne razlike u mehanizmima djelovanja antagonista NMDA receptora mogu snažno utjecati na njihove kliničke učinke. Pretpostavlja se da memantin omogućava fiziološku aktivaciju NMDA receptora, istodobno inhibirajući patološku preaktivaciju kao rezultat svog



mehanizma inhibicije NMDA receptora, dok su drugi antagonisti ovih receptora pokazali isključivo inhibirajuće učinke, što je rezultat njihove neurotoksičnosti (44).

Memantin je odobren za primjenu u umjerenj do teškoj fazi Alzheimerove bolesti (za poboljšanje pamćenja, pažnje, razuma, jezika i sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti) te se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s donepezilom. Na raspolaganju je i lijek koji kombinira te dvije supstance. Memantin je u središtu pozornosti zbog upotrebe kod umjerene do teške Alzheimerove demencije, međutim on može imati daleko širu terapijsku korist s obzirom da se pokazao učinkovit i u liječenju drugih demencija i neurodegenerativnih bolesti, uključujući Parkinsonovu i Huntingtonovu bolest. Također pokazuje potencijal za liječenje drugih bolesti povezanih s prekomjernom aktivacijom NMDA receptora u središnjem živčanom sustavu, uključujući glaukom, multipla sklerozu, epilepsiju i neuropatsku bol. Dublje poznavanje mehanizma djelovanja memantina moglo bi pomoći identificirati svojstva odgovorna za njegov visoki klinički potencijal i ubrzati razvoj drugih terapijskih antagonista NMDA receptora (43,44).

## **1.6. Terapija sekundarnih simptoma Alzheimerove demencije**

Bihevioralni i psihološki simptomi demencije (BPSD), poznati i kao neuropsihijatrijski simptomi, predstavljaju heterogenu skupinu nekognitivnih simptoma i ponašanja koji se pojavljuju kod osoba s demencijom. BPSD imaju veliki značaj i težinu kod svih vrsta demencije. Oni su klinički relevantni koliko i kognitivni simptomi te snažno koreliraju sa stupnjem funkcionalnog i kognitivnog oštećenja. Patogeneza BPSD-a nije jasno definirana, ali je vjerojatno rezultat složene interakcije psiholoških, socijalnih, bioloških i okolišnih čimbenika.

Klinička prezentacija BPSD (širok skup afektivnih, psihotičnih i bihevioralnih simptoma i znakova) uključuje:

- poremećaje raspoloženja (npr. depresija)
- anksioznost
- agitaciju (uznemirenost)
- apatiju

- razdražljivost
- agresivnost
- ushićenje
- nenasno motoričko ponašanje
- seksualnu i društvenu dezinhibiciju
- lutanja, prikrivanja, vikanja, ponavljajuća ispitivanja
- psihoze, što može uključivati zablude (lažna uvjerenja) i halucinacije (pacijent vidi ili čuje nešto čega zapravo nema)
- poremećaje ciklusa spavanja i budnosti
- promjenu apetita

Procjenjuje se da BPSD pogađaju do 90% svih dementnih bolesnika tijekom bolesti, a javljaju se kod trećine bolesnika već u ranoj fazi bolesti te često prouzrokuju značajne teškoće pacijentima i njihovim skrbnicima te smanjuju ukupnu kvalitetu života. Neovisno o fazi glavne bolesti povezani su s lošim ishodima, uključujući probleme u odnosu između pacijenta i njegovatelja, zlouporabu lijekova, dugoročnu hospitalizaciju i povećane troškove zdravstvene zaštite. Ponekad su uzrok većih problema od kognitivnog i funkcionalnog propadanja svojstvenog glavnoj bolesti, odnosno demenciji.

Iako ti simptomi mogu biti prisutni pojedinačno, češće je da se kod istog bolesnika istovremeno javljaju različite psihopatološke značajke (50% pacijenata ima najmanje četiri neuropsihijatrijska simptoma istodobno). BPSD se obično javljaju u grupama te se razvrstavaju u četiri grupe: afektivni, psihotični, hiperaktivni i apatični simptomi. Najčešći BPSD su apatija, depresija, razdražljivost, uznemirenost i anksioznost, dok su najrjeđi euforija, halucinacije i dezinhibicija. Klinički najznačajni simptomi su depresija, apatija i anksioznost (45,46).

Pregledom kliničkih studija uočeno je da je prevalencija "velike depresivne epizode" u bolesnika s AD 20-25%, dok ostali depresivni sindromi (uključujući manju depresiju) zahvaćaju dodatnih 20-30% bolesnika. Pacijenti s AD s težim oblikom depresije pokazuju veće i brže kognitivno propadanje u usporedbi s pacijentima bez depresije te je zanimljivo da su neuritički plakovi i neurofibrilarne petlje više izraženi u cerebralnom parenhimu bolesnika s AD s komorbidnom depresijom u odnosu na nedeprativne bolesnike s AD (48).

Upravljanje BPSD-om ključna je komponenta sveobuhvatnog pristupa liječenju demencije koja zahtijeva razumnu kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških intervencija. Liječenje ovih simptoma ostaje problematično s obzirom na profil pacijenata s AD, s povećanim rizikom zlouporabe psihotropnih lijekova te samim time predstavlja velik izazov za kliničare. Trenutačne kliničke smjernice preporučuju nefarmakološke intervencije kao prvi izbor u liječenju bihevioralnih i psiholoških simptoma, dok farmakološku terapiju treba započeti samo ako simptomi nisu bili rezultat somatskih uzroka, nisu reagirali na nefarmakološke intervencije ili nisu bili uzrokovani prethodnim lijekovima. Terapija lijekovima treba se provoditi pažljivo (korištenjem lijekova dobrog sigurnosnog profila) te najkraće moguće vrijeme (47).

### **1.6.1. Nefarmakološke intervencije**

Ove metode su svrstane u sljedeće kategorije:

#### *1) kognitivne / emocionalno orijentirane intervencije:*

- reminiscentna terapija (poboljšava raspoloženje)
- simulirana terapija prisutnosti
- validacijska terapija (smanjuje iritabilnost)
- kognitivna stimulacijska terapija orijentirana stvarnosti (smanjuje BPSD)

#### *2) intervencije osjetne stimulacije:*

- akupunktura
- aromaterapija
- terapija svjetlom
- masaža
- terapija glazbom (smanjuje agitaciju i nenormalna ponašanja)
- multisenzorna terapija ("Snoezelen multisensory environment")
- transkutana električna stimulacija živaca

#### *3) bihevioralne intervencije*

Poboljšavaju simptome depresije, anksioznosti, agresije i agitacije te ti učinci traju mjesecima - najviša razina dokaza djelotvornosti

#### *4) druge psihosocijalne intervencije*

- terapija uz pomoć životinja
- redovna fizička aktivnost (poboljšava fizičke, kognitivne, funkcionalne i biheviorističke ishode te smanjuje BPSD)
- psihoedukacija (smanjuje BPSD kod pacijenta i depresiju kod njegovatelja)
- njega bolesnika prema NDB modelu ("need-driven dementia-compromised behaviour model")

Nažalost, unatoč naporima u istraživanju ovih intervencija, nedostaju dosljedni dokazi o učinkovitosti različitih psihosocijalnih terapija. Zbog heterogene prirode nefarmakoloških intervencija, dizajniranje studija na ovom se području uvelike razlikuje i dovodi u pitanje generalizaciju njihovih rezultata. U usporedbi s farmakološkim tretmanima BPSD-a, baza dokaza znatno je ograničenija (45,46).

### **1.6.2. Farmakoterapija BPSD**

Za liječenje BPSD-a koriste se razni lijekovi, uključujući antipsihotike, antidepresive, antikonvulzivne stabilizatore raspoloženja, benzodiazepine i druge lijekove, poput memantina i inhibitora kolinesteraze. Ovi lijekovi imaju različitu djelotvornost u liječenju BPSD-a, ovisno o ciljanom simptomu i skupini lijekova koja se koristi. Farmakološka terapija BPSD trebala bi uzeti u obzir prisutnost dodatnih komorbiditeta i pridruženih lijekova koji značajno povećavaju rizik od medicinskih komplikacija i interakcije lijekova. Trenutačne smjernice preporučaju pažljivo razmatranje prednosti i ograničenja svake skupine lijekova s primjenom najmanje štetnih lijekova na najkraće moguće vrijeme. S obzirom da većina ovih lijekova nema odobrenu indikaciju za BPSD pa se koriste "off-label" te na problematiku koja dolazi s takvim profilom pacijenata, terapija psihotropnim lijekovima bi se trebala postepeno ukidati s poboljšanjem simptoma.

### *1) Antipsihotici*

Antipsihotici se koriste za ublažavanje agitacije, agresije i psihoze u pacijenata s Alzheimerovom bolesti, no učinci su umjereni, dok za ostale BPSD simptome dokazi nisu uvjerljivi. Unatoč ozbiljnim nuspojavama, uključujući ekstrapiramidne simptome, sedaciju, tardivnu diskineziju, poremećaje u hodu, padove, antikolinergičke nuspojave, ortostatsku hipotenziju, napadaje, metabolički sindrom, debljanje, cerebrovaskularne događaje i povećanu smrtnost, antipsihotici se i dalje široko koriste "off label". Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da su atipični antipsihotici u niskim dozama učinkoviti u ublažavanju psihoze i agitacije u pacijenata u domovima. Risperidon, aripiprazol, kvetiapin i olanzapin su efikasniji za te simptome, ali njihova uporaba mora biti vremenski ograničena i individualizirana s obzirom na općeniti profil nuspojava antipsihotika te povećani rizik moždanog udara i mortaliteta. Zbog velikog potencijala nuspojava, haloperidolu se ne preporučuje drugačija primjena kod demencije, osim za liječenje delirija. Antipsihotici se ne bi trebali rutinski koristiti za liječenje agitacije i agresije kod osoba s demencijom. Treba ih uzeti u obzir samo ako nefarmakološki pristup nije imao uspjeha te ako postoji ozbiljna opasnost da pacijent nanese štetu sebi i/ili drugima ili kada doživljava neprekidnu patnju ili uznemirenost, halucinacije ili zablude koje izazivaju ozbiljne tegobe. Korištenje antipsihotika u pacijenata s kardiovaskularnom ili pulmonalnom bolešću (koji predstavljaju dva najčešća uzroka smrti u studijama mortaliteta) treba izbjegavati.

### *2) Antidepresivi*

Depresija i anksioznost su jedni od najčešćih BPSD-a, a učinkovita antidepresivna terapija može poboljšati i kognitivne i afektivne simptome demencije, kao i neke oblike BPSD-a, kao što su uznemirenost i agresivnost. Triciklički antidepresivi se ne preporučuju, posebno kod starije populacije, zbog svojih antikolinergičnih nuspojava. SSRI imaju razumnu podnošljivost i povoljan odgovor na liječenje. U demenciji su SSRI (posebno citalopram i sertralin) jednako učinkoviti kao i atipični antipsihotici za liječenje agitacije i psihoza. Citalopram se također pokazao učinkovitim u liječenju dizinhibicije i razdražljivosti. Međutim, do sada dostupni dokazi ne podržavaju uporabu ovih lijekova za liječenje BPSD osim depresije. S obzirom na profil dementnih pacijenata potreban je oprez, jer se SSRI mogu povezati s ozbiljnim štetnim učincima kao što su produženje QT intervala i hiponatrijemija.

### *3) Antikonvulzivni stabilizatori raspoloženja*

Iako nisu odobreni za tu indikaciju, antikonvulzivi se često daju kao druga linija terapije neuropsihijatrijskih simptoma, jer postoje preliminarni dokazi iz malih randomiziranih studija da mogu biti učinkoviti u liječenju nekih BPSD. Također, uporaba antikonvulziva može rezultirati smanjenjem doze antipsihotika. Negativna strana, odnosno nuspojave koje se najčešće javljaju u ovoj skupini lijekova su pospanost, vrtoglavica, promjene raspoloženja i zbunjenost. Valproat se ne preporuča u liječenju agitacije pošto nije pokazao bolji učinak od placeba te je njegova uporaba povezana sa značajnom toksičnošću i nuspojavama koje najčešće uključuju gastrointestinalne smetnje, infekcije mokraćnih puteva, tremor, ataksiju i padove, a rijetke, ali važne komplikacije su hepatotoksičnost i pankreatitis. S druge strane, neka istraživanja su ukazala na korist karbamazepina u liječenju nekognitivnih simptoma demencije, posebice agitacije i agresije. Od nuspojava karbamazepina značajno je spomenuti aplastičnu anemiju i agranulocitozu, a moguće su i interakcije s drugim lijekovima, kao i kod valproata, pošto imaju učinak na citokrom P450. Gabapentin, lamotrigin i topiramamat su noviji antikonvulzivi čija se učinkovitost i tolerancija trebaju još detaljno ocijeniti. Za sada, podaci o koristima, sigurnosti i podnošljivosti antikonvulziva daju mješovite rezultate pa ih se ne preporučuje u rutinskoj upotrebi kod BPSD.

### *4) Benzodiazepini*

Učinkovitost benzodiazepina kod BPSD nije posebno proučena te smjernice ne preporučaju njihovu uporabu kod AD, s obzirom na profil pacijenata i nuspojava ovih lijekova, ali kratkotrajno korištenje benzodiazepina kao što su lorazepam, oksazepam i klonazepam može biti korisno u epizodama agitacije (akutna agitacija ili anksioznošću uzrokovana agitacija). Njihova uporaba mora biti ograničena te se ne bi smijeli koristiti kao sedativi ili hipnotici. Ovi lijekovi su uglavnom sigurni, no u višim dozama te kod starijih ljudi češće se javljaju nuspojave kao što su prekomjerna sedacija, konfuzija, vrtoglavica, ataksija i povećan rizik od padova, slabljenje kognitivnih funkcija te paradoksalna agitacija i dizinhibicija, a s dugotrajnom upotrebom mogu se javiti tolerancija i ovisnost. Usprkos svemu navedenome, benzodiazepini se rutinski propisuju kod 15-30% pacijenata sa demencijom koji žive u medicinskim centrima i domovima za starije osobe. Prema finskoj kohortnoj studiji, pacijenti s AD imaju 4,5 puta veći rizik od propisivanja benzodiazepina u usporedbi s vršnjacima bez

demencije. Z-lijekovi (zolpidem, zaleplon i zopiklon) imaju slične neželjene učinke kod starijih bolesnika kao benzodiazepini. U bolesnika s demencijom, koristimo ih samo ograničeno vrijeme u malim dozama za liječenje nesаницe. Također, sedativni antidepresivi poput trazodona poboljšavaju trajanje spavanja, dok melatonin i drugi agonisti receptora za melatonin mogu biti učinkoviti u liječenju cirkadijalnih poremećaja spavanja. U praksi se najčešće propisuju antipsihotici, iako ne posjedujemo čvrste dokaze o njihovoj učinkovitosti pojedinih neuropsihijatrijskih simptoma, a istodobno je njihova primjena povezana s velikim rizikom pojave štetnih učinaka i povećanom smrtnošću (45,47,49).

### *5) Antidementivi*

Pokazalo se da inhibitori kolinesteraze i memantin mogu djelomično olakšati simptome BPSD te im smanjiti učestalost, ali kod većine bolesnika taj učinak nije dostatan, stoga se često kombiniraju sa šire korištenim i prije navedenim farmakološkim intervencijama kao što su anksiolitici za anksioznost i agitaciju, antipsihotici za deluzije i halucinacije, antidepresivi ili stabilizatori raspoloženja za poremećaje raspoloženja i specifične manifestacije (npr. epizode ljutnje ili bijesa). FDA nije odobrila niti jedan antidementiv za liječenje ovih simptoma. Postojeće smjernice podržavaju upotrebu kolinergičkih inhibitora za BPSD, iako postoje različite preporuke za svaki pojedini lijek. Donepezil, galantamin ili rivastigmin pokazali su skroman učinak na širok spektar neuropsihijatrijskih simptoma kod AD. Terapija bi se trebala započeti ovim lijekovima prije primjene drugih psihotropnih sredstava jer inhibitori acetilkolinesteraze, osim što smanjuju promjene u ponašanju, imaju i učinak na primarnu bolest, odnosno usporavaju ili odgađaju kognitivni i funkcionalni pad. Simptomi ponašanja koji se najviše poboljšavaju liječenjem su oni negativni: apatija, depresija, anksioznost, napetost i nenasno motoričko ponašanje. Memantin također može imati korisne učinke na ponašanje, kao i na kognitivnu sposobnost i funkciju te se pokazalo da terapija memantinom poboljšava specifična pozitivna stanja, kao što su uznemirenost (agitacija), razdražljivost (iritabilnost), agresija, halucinacije i zablude, po čemu se razlikuje od onih stanja na koje utječu inhibitori acetilkolinesteraze (simptomi raspoloženja, apatija i nenasno motoričko ponašanje). Iako postoje naznake da memantin djeluje na neuropsihijatrijske simptome, za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi preporučili njegovu upotrebu kod BPSD. Od ostalih preparata, postoje i neki dokazi za preventivnu učinkovitost ekstrakta *Ginkgo biloba* EGb 761® u liječenju dementnih bolesnika s klinički relevantnim BPSD-om (46,47,49).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Napredak zdravstva omogućio je ljudima dulji i zdraviji život, što je rezultiralo i povećanjem broja ljudi s nezaraznim bolestima, uključujući i Alzheimerovu demenciju.. S obzirom da Alzheimerova demencija uglavnom zahvaća stariju populaciju, odnosno rizičnu skupinu pacijenata koja često boluje od više kroničnih bolesti te troši mnoštvo lijekova, postoji opravdani strah od uvođenja novih lijekova u terapiju, iako je njihova djelotvornost dokazana. Stoga je potrebno utvrditi sigurnost i podnošljivost lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, što je i cilj ovog rada.



### **3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

Pretražena je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, HALMED baza lijekova te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Cochrane) uključivale su sljedeće pojmove: Alzheimerova demencija, donepezil, memantin, nuspojave, podnošljivost, rivastigmin, sigurnost (Alzheimer's dementia, donepezil, memantine, side effects, tolerability, rivastigmine, safety). Sustavnim i retrospektivnim pregledom literature identificirane su najčešće nuspojave lijekova za liječenje Alzheimerove demencije te utvrđene prednosti i nedostaci ovakve terapije.

### 3.1. Nuspojave lijekova za liječenje Alzheimerove demencije

Kada govorimo o skupini antidementiva tj. o lijekovima koji se propisuju za liječenje demencije, posebice Alzheimerove demencije, onda u stvari baratamo s malim brojem lijekova, jer je FDA (engl. Food and Drug Administration) do sada odobrila samo pet supstanci. Četiri inhibitora acetilkolinesteraze te jednog antagonista glutamata - memantina. Antidementivi se općenito dobro podnose i nepoželjni učinci su rijetki, međutim zabrinutost za sigurnost i podnošljivost može ograničavati njihovo propisivanje u populaciji starijih pacijenata koji već ionako troše mnoštvo lijekova.

Kao što je već spomenuto inhibitori acetilkolinesteraze djeluju tako da povećavaju razinu acetilkolina u mozgu, ali također mogu povećati razinu acetilkolina na periferiji, tako uzrokujući potencijalne nuspojave koje uključuju povećano lučenje želučane kiseline, povećanu bronhalnu sekreciju, vagusni učinak na srce koji može pogoršati bradiaritmiju i potencirajući učinak sukcinilkolina u anesteziji. Također iskazuju i neke neuropsihijatrijske nuspojave, uključujući ekstrapiramidalne simptome, zbunjenost, vrtoglavicu i poremećaje spavanja. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne prirode i povezane su s kolinergičkim mehanizmima te uključuju mučninu, povraćanje, gubitak težine i proljev. Anoreksija i gubitak tjelesne težine mogu dugoročno predstavljati značajan klinički problem, koji treba pratiti, a doze lijekova u tom slučaju moraju biti smanjene ili terapija prekinuta kako bi se procijenilo da li se apetit vraća (Tablica 1). Značajne kolinergičke nuspojave mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju veće doze te su često povezane s neispravnom inicijalnom titracijom lijekova. Stoga, nuspojave se mogu izbjeći odnosno umanjiti sporim titriranjem lijeka te davanjem istih s hranom. Kada se pojave ovi neželjeni učinci, obično se spontano ublažavaju nakon nekoliko dana održavanjem iste doze lijeka ili se mogu ublažiti privremenim smanjenjem doze ili izostavljanjem jedne ili više doza lijeka (50).

Tablica 1. Nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze

<b>Nuspojava</b>	<b>Takrin</b>	<b>Donepezil</b>	<b>Rivastigmin</b>	<b>Galantamin</b>
Mučnina	+	+	+	+
Povraćanje	+	+	+	+
Dijareja	+	+	+	+
Gubitak težine	+	+	+	+
Dispepsija	+			
Mijalgija	+			
Vrtoglavica	+	+	+	+
Zbunjenost	+			
Nesanica	+	+		
Agranulocitoza	+ rijetko			
Porast transaminaza	+			
Umor		+	+	
Grčevi u mišićima		+		
Abdominalna bol		+	+	+
Anksioznost		+	+	
Sinkopa		+	+	+
Tremor				+
Iscrpljenost, slabost		+	+	
Znojenje			+	
Glavobolja		+	+	
Ezofagealna ruptura radi povraćanja			+ rijetko	

Liječenje inhibitorima acetilkolinesteraze treba izbjegavati kod osoba s aktivnim peptičkim ulkusom, nestabilnom bradikardijom, akutnim plućnim bolestima ili kod kongestivnog zatajenja srca, odnosno ono se može započeti kada su prethodno navedeni medicinski uvjeti pod kontrolom (50,51).

Iako svi inhibitori kolinesteraze dijele isti osnovni mehanizam djelovanja, razlikuju se u pogledu svojih farmakoloških karakteristika i načina primjene, što može utjecati na njihov profil podnošljivosti i sigurnosti. Na primjer, donepezil i galantamin su selektivni reverzibilni inhibitori acetilkolinesteraze, dostupni u oralnim oblicima i metabolizirani jetrenim izoenzimima CYP 450, uglavnom CYP2D6 i CYP3A4. Rivastigmin, dostupan u oralnim i transdermalnim formulacijama, je pseudo-ireverzibilan (odnosno polako reverzibilan) dvostruki inhibitor kolinesteraze (djelujući na acetilkolinesterazu i butilkolinesterazu), selektivan za G1 izoformu acetilkolinesteraze, bez hepatskog metabolizma putem enzimskog sustava CYP 450, što dovodi do manje interakcija s drugim lijekovima. Unatoč brojnim prednostima rivastigmina u usporedbi s drugim lijekovima koji se koriste za poboljšanje kognitivne funkcije (dvostruka inhibicija kolinesteraze, odsutnost interakcije lijek-lijek, dostupnost u obliku transdermalnog flastera, odobrenje FDA u svim fazama AD), pokazao je najveću učestalost nuspojava među inhibitorima kolinesteraze, dok je donepezil povezan s najnižom stopom nuspojava. Također, rivastigmin je povezan s većom stopom odustajanja od terapije. Međutim, njegova transdermalna formulacija pokazuje bolji profil podnošljivosti u usporedbi s oralnim oblikom pa čak i u usporedbi s drugim inhibitorima kolinesteraze, kako za gastrointestinalne nuspojave, tako i za centralne nuspojave poput vrtoglavice (51).

Svi inhibitori acetilkolinesteraze se mogu uzeti u kombinaciji s antagonistom glutamatnog receptora, memantinom, koji je jedini ne-kolinesteraza inhibitor indiciran za Alzheimerovu bolest te svoje neželjene učinke uzrokuje zbog pretjeranog učinka na NMDA-receptorima. Nuspojave prilikom terapije memantinom su relativno rijetke te se dosta dobro podnose, a uključuju konstipaciju, vrtoglavicu, glavobolju i zbunjenost. Pokazalo se da su ove nuspojave blagog i prolaznog karaktera. Primjećene nuspojave kod pacijenata koji su na terapiji memantinom bile su slične onima koje su prijavljivane u placebo skupini (50).

## **TAKRIN**

Takrin je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze koji je, kao prvi lijek za liječenje Alzheimerove demencije, odobren 1992. godine za blagu do umjerenu fazu bolesti. Zbog periferne inhibicije acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze takrin može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija acetilkolinesteraze može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku tjelesne težine i poremećajima spavanja. U klinički značajne nuspojave takrina spadaju mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećana sekrecija želučane kiseline, dispepsija, gubitak težine, mijalgija, rinitis i osip. Opasne nuspojave su toksičnost jetre i rijetki epileptički napadaji. Takrin se više ne koristi, jer inducira porast transaminaza u jetri, što nije slučaj kod novijih inhibitora acetilkolinesteraze. Mogućnost hepatotoksičnosti zahtijeva stalno praćenje funkcije jetre tijekom propisane uporabe lijeka te se primjećuje da se vrijednosti transaminaza mogu povisiti u roku od 6 do 12 tjedana te se unutar 6 tjedana od prestanka liječenja mogu sniziti na normalne vrijednosti. Pacijenti mogu tolerirati takrin ako se ponovno uvede, ali se iznimno rijetko propisuje. Ako dođe do povišenja jetrenih transaminaza, dozu treba održavati ili smanjiti. Ako se terapija takrinom prekine na dulje od 4 tjedna, pri ponovnom uvođenju lijeka mora se ponovno početi s početnom dozom od 10 mg četiri puta dnevno uz praćenje jetrenih enzima. Ako se javljaju problemi probavnog sustava, takrin se može davati s hranom, ali tada može doći do smanjenja njegove bioraspoloživosti. Dobitak na težini i sedacija također su zabilježeni tijekom uzimanja takrina, ali nisu očekivani, Zbog hepatotoksičnosti, takrinu je pala popularnost i praktički se više ne koristi. U Hrvatskoj takrin nije registriran.

## **DONEPEZIL**

Donepezil je drugi reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze koji je od FDA odobren za liječenje blage, umjerene i teške AD. Donepezil je visoko selektivan za acetilkolinesterazu u odnosu na butirilkolinesterazu. Periferna inhibicija acetilkolinesteraze može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave, dok središnja inhibicija acetilkolinesteraze može uzrokovati mučninu, povraćanje, gubitak težine i poremećaje spavanja. Među značajnijim nuspojavama možemo spomenuti mučninu, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećanje lučenja želučane kiseline, gubitak težine, nesanicu, vrtoglavicu, grčeve mišića, umor, depresiju i abnormalne snove. Donepezil može uzrokovati više poremećaja spavanja nego neki drugi inhibitori

kolinesteraze, stoga da bi smanjili probleme s nesanicom preporuča se donepezil koristiti tijekom dana. Najbolja sredstva za pomoć kod ove nuspojave su hipnotici ili trazodon, koji mogu regulirati poremećaje spavanja uzrokovane donepezilom. Opasne nuspojave su rijetke te uključuju epileptični napadaj i sinkopu. Dobitak na težini i sedacija su registrirane nuspojave, ali nisu očekivane. Donepezil, za razliku od takrina, ne dovodi do hepatotoksičnosti. Gastrointestinalni problemi povezani s korištenjem donepezila ovise o dozi, stoga pacijente s peptičkim ulkusom ili drugim gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo pratiti. Donepezil nema značajne učinke na funkciju jetre i nema značajnih interakcija s drugim lijekovima. Nuspojave su obično blage i spontano prolaze tijekom trajanja terapije donepezilom bez potrebe za modificiranjem doza te vrlo rijetko rezultiraju odustajanjem od terapije, što je uočeno u nekoliko kliničkih istraživanja. Dodatno, kako bi nuspojave bile što blaže, kliničari obično povećavaju dozu nakon 4 do 6 tjedana upotrebe donepezila. Nuspojave se češće pojavljuju kod žena i u starijoj populaciji.

## **RIVASTIGMIN**

Rivastigmin je treći reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze odobren od FDA 2000. godine, za liječenje simptoma blage do umjerene faze AD. Također, ima indikaciju za demenciju povezanu s Parkinsonovom bolesti. Rivastigmin se smatra lijekom druge generacije inhibitora acetilkolinesteraze, što je temeljeno na njegovom različitom farmakološkom profilu u usporedbi s takrinom i donepezilom. Rivastigmin ne uzrokuje hepatotoksičnost. Gastrointestinalni problemi mogu se pojaviti na početku terapije te su ovisni o dozi, stoga pacijente s peptičkim ulkusom ili drugim gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo birati i pratiti. Nuspojave su obično blage i prolazne i ne rezultiraju značajnom stopom odustajanja od liječenja. Reanaliza elektrokardiograma (EKG) iz kliničkih ispitivanja nije pokazala značajne razlike između rivastigmina i placeba u brzini otkucaja srca i PR, QRS i QTc intervala. Interakcije lijekova s rivastigminom nisu prijavljene s digoksinom, varfarinom, diazepamom ili fluoksetinom. Retrospektivna analiza kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje štetnih nuspojava kod bolesnika koji su primali različite lijekove, uključujući beta-blokatore, antihipertenzive i ostale lijekove. Preporučljivo je davati rivastigmin s hranom, pošto periferna inhibicija acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija acetilkolinesteraze može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku težine i poremećajima spavanja. Značajne nuspojave

su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećano izlučivanje želučane kiseline, glavobolja, vrtoglavica, umor, astenija, znojenje. Rivastigmin može uzrokovati više gastrointestinalnih nuspojava od drugih inhibitora kolinesteraze, osobito ako se ne titrira polagano. Opasne nuspojave, koje su doduše rijetke, su napadaji gubitka svijesti. Dobivanje na težini i sedacija su prijavljeni, ali nisu očekivani. Rivastigmin može uzrokovati jako povraćanje s ezofagealnom rupturom koja se može pojaviti ako se terapija rivastigminom nastavlja bez retitracije lijeka do punog doziranja. Rizik od nuspojava može se umanjiti sporim titriranjem i primjenom uz hranu. Nuspojave tijekom liječenja s vremenom postaju manje učestale. Metabolizam rivastigmina u suštini nije hepatički i malo je vjerojatno da će se dogoditi značajnije farmakokinetičke interakcije. Studijom je pokazano da su štetni učinci prvenstveno gastrointestinalni te su se dogodili u skupini s visokom dozom (6-12 mg/dan), a odnosili su se na gubitak tjelesne težine i anoreksiju. U novije doba razvijen je i transdermalni naljepak rivastigmina koji ima manje nuspojava, dok mu je učinkovitost slična oralnim oblicima rivastigmina. Mučnina i povraćanje su povezani s vršnom koncentracijom lijeka u plazmi te s obzirom da transdermalni naljepak rivastigmina ima niži maksimum koncentracije, ima i manje gastrointestinalnih nuspojava. Ciljna doza 9,5mg/24h kod rivastigminskog naljepka daje jednaku učinkovitost kao što to daje najveća doza kapsula rivastigmina, ali s tri puta manje registriranih mučnina i povraćanja. Koža općenito dobro tolerira rivastigminski naljepak, a nuspojave na mjestu primjene uključuju svrbež i herpes zoster. Rivastigminski naljepak predstavlja napredak tj. novu generaciju u liječenju demencija.

## **GALANTAMIN**

Galantamin je četvrti reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, odobren 2001. od FDA za blagu do umjerenu fazu Alzheimerove demencije. Periferna inhibicija acetilkolinesteraze može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave, dok središnja inhibicija acetilkolinesteraze može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku težine i poremećajima spavanja. Značajne nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećana sekrecija želučane kiseline, gubitak težine, glavobolja, vrtoglavica, umor, depresija, dok su opasne nuspojave veoma rijetke te uključuju epileptične napadaje i sinkope. Dobitak na težini i sedacija su prijavljeni, ali nisu očekivani. Nuspojave su većinom blage i prolazne i ne dovode u značajnom broju do odustajanja tijekom liječenja. Ketokonazol, eritromicin i paroksetin su

popratni lijekovi koji mogu potencijalno povećati razinu galantamina. U tim slučajevima je ponekad potrebno smanjenje doze galantamina, dok je često dovoljan samo pažljiviji monitoring pacijenata. Galantamin ne dovodi do povećanja transaminaza jetre, niti ne uzrokuje hepatotoksičnost. Gastrointestinalni problemi mogu se pojaviti tijekom uzimanja lijeka te su ovisni o dozi. Bolesnike s peptičkim ulkusom ili nekim drugim gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo pratiti. Nuspojave su češće na početku liječenja i tijekom titracije doze od 16 do 24 mg/dan i više.

## **MEMANTIN**

Godine 2003., FDA je odobrila memantin za liječenje umjerene do teške faze Alzheimerove demencije. Memantin je trenutno jedini FDA-odobreni antagonist NMDA glutamatnog receptora za liječenje AD i samo jedan od dva lijeka odobrena za umjerenu do tešku fazu AD. Memantin se relativno dobro podnosi. Značajnije nuspojave su vrtoglavica, glavobolja i konstipacija, dok opasne nuspojave uključuju rijetke napadaje gubitka svijesti. Dobitak težine je prijavljen, ali nije očekivan. Memantin se mora pažljivo koristiti ako se istodobno primjenjuje s drugim NMDA antagonistima kao što su amantadin, ketamin i deksmetorfan. Memantin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s inhibitorima acetilkolinesteraze. Inicijalna sedacija i/ili zbunjenost obično su blaga i prolazna stanja kod mnogih pacijenata. Postoje minimalne interakcije lijekova s memantinom. Pacijenti na kombiniranoj terapiji memantin-donepezil imaju manje nuspojava od onih koji su na monoterapiji donepezilom, osobito gastrointestinalnog tipa. Memantin ne uzrokuje povećanje hepatskih transaminaza te nije hepatotoksičan. Memantin se uglavnom izlučuje putem bubrega, stoga se preporuča smanjiti dozu lijeka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te se ne preporuča kod bolesnika s insuficijencijom bubrega. Općenito, memantin se dobro podnosi (50).



## 3.2. Pregled istraživanja nuspojava

U nastavku je napravljen sažeti pregled nekih istraživanja i metaanaliza, kojima je u fokusu bila podnošljivost lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, odnosno njihove nuspojave. Opisana su tri antidementiva registrirana u Hrvatskoj.

### 3.2.1. Donepezil

Kao inhibitor acetilkolinesteraze, donepezil dovodi do smanjenja degradacije acetilkolina te porasta njegove razine u mozgu. S obzirom na takvo kolinomimetičko djelovanje, može se predvidjeti da će se njegove nuspojave pojaviti kao rezultat povećane kolinergičke aktivnosti. Mučnina, povraćanje i dijareja, kao najčešće nuspojave, javljaju se uslijed povećane gastrointestinalne propulzije i lučenja želučane kiseline (52).

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj presječnoj studiji provedenoj u dva bolnička centra u Bostonu (Opća bolnica Massachusetts i Bolnica Brigham i žene) na 60 pacijenata, ispitivao se donepezil u dozi od 5 mg dnevno tijekom 6 tjedana te je zabilježena 10% učestalost mučnine, 6% učestalost proljeva i 3% učestalost agitacije. Kao i u sličnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencije ovih simptoma u bolesnika liječenih donepezilom od 5 mg dnevno nisu se značajno razlikovale od onih u kontrolnoj skupini. Ove nuspojave su općenito blage do umjerene težine te imaju tendenciju da s vremenom slabe ili nestaju. Također, utvrđeno je da je incidencija gastrointestinalnih simptoma smanjena kada se produži period tijekom kojeg je pacijent na početnoj dozi od 5 mg dnevno prije povišenja doze na 10 mg dnevno, koja klinički ima dokazano bolju učinkovitost (53).

Druga potencijalna, kolinergički posredovana nuspojava donepezila je bradikardija ili srčani blok te je potreban oprez kod davanja ovakve terapije srčanim bolesnicima, iako je u ranim ispitivanjima učestalost atrioventrikularnog bloka bila izuzetno niska (<1% ispitanika liječenih donepezilom) te je srednji pad broja otkucaja srca u kombiniranoj populaciji studija II i III faze iznosio samo 1,58 otkucaja / min. Učestalost sinkope u ovim istraživanjima se nije razlikovala između donepezil-skupine i kontrolne skupine, što je također bio slučaj za gubitak tjelesne mase (54).

Izvješće, objavljeno 2009. godine u Internal Medicine časopisu, prezentira slučaj 2 pacijenta kod kojih je primjenom donepezila došlo do atrioventrikularnog bloka i Torsade de Pointes-a. Nakon ukidanja donepezila, kod oba pacijenta došlo je do oporavka srčanog ritma te skraćenja QT intervala, što sugerira da kolinergički učinci donepezila imaju učinak na ritam srca te je potreban oprez s ovom nuspojavom (55).

Jedna neprepoznata, odnosno zanemarivana nuspojava donepezila je urinarna inkontinencija, koja je primjećena tek nakon puštanja lijeka na tržište. U Japanu, donepezil je licenciran u studenom 1999. te su do siječnja 2000. godine u istraživačkom bolničkom centru za demenciju (Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders) njime liječena 94 pacijenta s blagom do srednje jakom Alzheimerovom demencijom, prema kriterijima Nacionalnog instituta za neurološke bolesti, Alzheimerovu bolest te povezane poremećaje (National Institute of Neurological Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association for probable Alzheimer's disease). Terapija se vršila po preporučenom doziranju za donepezil: 3 mg/dan 1-2 tjedna te nastavak s 5 mg/dan. Sedmero pacijenata (7%) razvilo je urinarnu inkontinenciju te je primjećeno da je ta nuspojava bila prolazna kod većine pacijenata. Kod ovih pacijenata nisu bile primjećene druge nuspojave, dok su kod drugih pacijenata primjećene neke druge periferne kolinergičke nuspojave, uključujući mučninu, povraćanje, dijareju te grčeve u mišićima. Pacijent 1 je razvio urinarnu inkontinenciju pri povećanju doze lijeka s 3 mg dnevno na 5 mg dnevno te je sama nuspojava trajala do prekida terapije, 2 tjedna kasnije. Kod pacijenta 2, ova nuspojava se također pojavila prilikom povećanja doze donepezila, ali je odlučeno ostaviti lijek u terapiji s obzirom na očigledno poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Urinarna inkontinencija je trajala duže od 2 mjeseca te se taj problem rješavao uporabom uložaka. Kod pacijenta 3, nuspojava se javila nakon uvođenja lijeka s 3mg/dan te je trajala 3 dana. Nakon povećanja doze na 5mg/dan 2 tjedna kasnije, nuspojava se opet pojavila te je trajala 2 dana. Kod ostalih pacijenata koji su razvili urinarnu inkontinenciju, ona se javila nakon povećanja doze te je spontano prošla kroz tjedan dana. Kod 5 od 7 pacijenata, nuspojava je bila kratkotrajna te nije bilo potrebe za promjenom terapije. Inkontinencija se pojavila neovisno o spolu, dobi te stadiju AD te je bila izraženija pri većoj dozi lijeka. Ovi podaci ukazuju na odnos između doze lijeka i pojave nuspojave.

Urinarna inkontinencija se može očekivati povećanjem acetilkolina na periferiji, do čega dolazi uporabom donepezila. U izvješću o 3 odrasla pacijenta s Downovim sindromom kojima se davao donepezil, 2 pacijenta su razvila urinarnu inkontinenciju, koja je popustila

tek nakon prekida terapije donepezilom od 5 mg dnevno. Međutim, urinarna inkontinencija nije bila zabilježena kao nuspojava donepezila kod AD, nije bila dokumentirana prilikom kliničkih istraživanja donepezila ili objavljena od strane licenciranog proizvođača. Vjerojatno je da se inkontinencija zanemarila kao prolazni događaj te se smatrala manifestacijom demencije. Urinarna inkontinencija je veliki problem, ne samo za pacijenta već i za njihove njegovatelje. Kliničari bi trebali uzeti u obzir ovu nuspojavu donepezila kod pacijenata s AD, pošto ona može ograničavati aktivnosti pacijenta te smanjiti kvalitetu života, iako nije opasna nuspojava te pokazuje prirodu prolaznosti. Također, njena pojava može uzrokovati neadherenciju odmah nakon uvođenja terapije. Dakako, ponekad urinarna inkontinencija nije nuspojava donepezila već jedan od simptoma Alzheimerove demencije, što također treba uzeti u obzir (56).

ODESA studija (Optimal Dose Escalation Strategy to Successful Achievement of High Dose Donepezil) je randomizirana, multicentrična, otvorena i prospektivna studija u trajanju od 12 tjedana koja se bavila sigurnošću i podnošljivošću visoke doze donepezila (23mg dnevno) u ovisnosti o metodi eskalacije doze, a uključivala je pacijente sa srednjom do jakom AD koji su prethodno, kroz barem 3 mjeseca dobivali stalnu terapiju od 10mg donepezila dnevno. Pacijenti su podijeljeni u 3 grupe, ovisno o metodi eskalacije doze: 15mg donepezila dnevno kroz 4 tjedna prije uvođenja doze od 23mg dnevno (grupa 1), 10 mg i 23 mg naizmjenice svaki drugi dan kroz 4 tjedna prije eskalacije (grupa 2) te trenutno povećanje doze na 23mg dnevno (grupa 3). Rezultati studije trebali bi ukazati na potrebu za titracijom doze tokom prvih 4 tjedna s ciljem smanjenja neželjenih reakcija te povećanja adherencije prema terapiji kod pacijenata sa srednjom do jakom AD.

Sveukupno 101/160 (63.1%) pacijent je imao barem jednu nuspojavu tijekom studije. Najčešće prijavljene nuspojave (više od 10% pacijenata u svim grupama) bile su anoreksija, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, opća slabost i proljev (tablica 2). Većina nuspojava bila je blagog intenziteta (149/160, odnosno 93.12%). Najčešća nuspojava u grupi 1 i 2 bila je anoreksija, dok je mučnina bila najčešća u grupi 3 (grupa bez titracije). Nije bilo zabilježeno klinički značajnih abnormalnosti / promjena u laboratorijskim testovima, vitalnim znakovima, elektrokardiografu tokom studije, a najčešći razlog odustajanja od studije bile su najčešće nuspojave: mučnina, povraćanje, vrtoglavica, anoreksija, opća slabost. Incidencija većine nuspojava bila je najniža u grupi 1 te najviša u grupi 3. Mučnina, vrtoglavica i glavobolja imale su klinički značajno nižu učestalost u titracijskim grupama nego u grupi 3 (57).

Tablica 2. Najčešće nuspojave donepezila prijavljene u 3 skupine pacijenata s različitom metodom titracije doze

Nuspojava	Grupa 1 (15 mg)	Grupa 2 (10mg/23mg)	Grupa 3 (bez titracije)
Mučnina	9,8 %	9,1 %	24,1 %
Povraćanje	7,8 %	12,7%	16,7%
Proljevi	3,9 %	9,1 %	11,1 %
Anoreksija	19,6%	25,5%	22,2%
Vrtoglavica	7,8%	14,5%	22,2%
Opća slabost	7,8%	14,5%	11,1%
Ukupno GI simptomi	33,3%	36,4%	44,4%

Ovom studijom došlo se do 3 zaključka. Prvo, visoka doza donepezila je generalno podnošljiva, što se da zaključiti s obzirom da je većina nuspojava slabijeg intenziteta, a ozbiljne nuspojave se pojavljuju neovisno o metodi titracije doze. Drugo, kolinergičke nuspojave uključujući anoreksiju, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, opću slabost te proljev su najčešće prijavljene nuspojave pri visokoj dozi, što je dosljedno i studijama koje su se bavile standardnom dozom od 10mg donepezila dnevno. Međutim, viša doza lijeka pokazala je više kolinergičkih nuspojava u odnosu na standardnu dozu, neovisno o metodi titracije. Ovi zaključci su slični prethodnim izvješćima u tome da su najčešće nuspojave kolinergičkog tipa, gastrointestinalne prirode. Zanimljivo je da u ovoj studiji nisu bile zabilježene kardiološke nuspojave, bradikardija i sinkopa, usprkos primjeni visokih doza donepezila. Treće, incidencija nuspojava se razlikuje ovisno o metodi eskalacije doze te su neke nuspojave pokazale značajne razlike između grupa s titracijom i grupe bez titracije lijeka. Kolinergičke nuspojave, posebice mučnina, vrtoglavica i glavobolja, bile su manje izražene u grupama s titracijom doze donepezila, što ukazuje na bolju sigurnost i podnošljivost prilikom titracije. To se može objasniti tako da se titracijom doze ne događa značajan porast u vršnoj koncentraciji lijeka u plazmi, što inače dovodi do toga da su nuspojave jače izražene. Također, ako uzmemo u obzir da su najčešće nuspojave koje su dovele do preranog

odustajanja u ovoj studiji bile mučnina, povraćanje te opća slabost, smanjenjem rizika od mučnine i vrtoglavice bi se poboljšala adherencija lijeku te u konačnici postigli očekivani kognitivni učinci, nastavkom terapije pri visokoj dozi. Stoga, da se zaključiti da se postepenom titracijom doze od 10mg dnevno na 23mg dnevno postiže bolja sigurnost i podnošljivost lijeka, što se tiče najčešćih nuspojava te se takav pristup preporuča za pacijente koji zbog faze bolesti trebaju visoku dozu donepezila (57).

Cilj sljedeće studije bio je utvrditi učinkovitost i podnošljivost visoke doze donepezila (23 mg dnevno) u odnosu na standardnu dozu (10 mg dnevno) u bolesnika s umjerenom do teškom AD. Ova randomizirana, dvostruko slijepa studija provedena je na 219 mjesta u Aziji, Europi, Australiji, Sjevernoj Americi, Južnoj Africi i Južnoj Americi od 6. lipnja 2007. do 27. ožujka 2009. Pacijenti uključeni u studiju imali su između 45 i 90 godina, na MMSE (Mini-Mental State Examination) skali iznos 0-20, što znači umjerena do teška faza Alzheimerove bolesti, te su dobivali donepezil 10 mg dnevno kroz više od 3 mjeseca prije početka studije. Pacijenti (n = 1467) su bili nasumice raspodijeljeni u 2 skupine: skupina koja dobiva visoku dozu donepezila (23 mg dnevno) i skupina koja dobiva standardnu dozu donepezila (10 mg dnevno) kroz 24 tjedna. U skupini s visokom dozom donepezila, prijavljene su nuspojave kod 710 od 963 pacijenata (73.7%): blage 297 (30.8%), umjerene 332 (34.5%), ozbiljne 81 (8.4%), dok su u skupini sa standardnom dozom bile prijavljene kod 300 od 471 pacijenata (63.7%): blage 147 (31.2%), umjerene 119 (25.3%) i ozbiljne 34 (7.2%). Najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i proljev te su prikazane u tablici 3.

Tablica 3. Učestalost najčešćih nuspojava pri standardnoj i visokoj dozi donepezila

Nuspojava	Donepezil 23mg dnevno	Donepezil 10mg dnevno
Mučnina	114 pacijenata [11,8%]	16 pacijenata [3.4%]
Povraćanje	89 pacijenata [9,2%]	12 pacijenata [2,5%]
Vrtoglavica	48 pacijenata [5.0%]	16 pacijenata [3.4%]
Proljev	81 pacijent [8.2%]	25 pacijenata [5.3%]

Ostale nuspojave su bile nešto rjeđe te uključuju: gubitak tjelesne mase, urinarne infekcije, glavobolju, agitaciju, agresiju, nesanicu, umor, asteniju, somnolenciju, kontuzije i padove. Ova studija je pokazala bolji učinak visoke doze donepezila na poboljšanje kognitivnih funkcija pacijenata s AD, posebice onih u kasnijim fazama bolesti, ali također i da s povišenjem doze lijeka dolazi i do veće učestalosti i ozbiljnosti nuspojava, stoga dozu treba prilagoditi svakom pacijentu individualno (58).

Istraživanje provedeno u 38 istraživačkih bolnica u Kini, bilo je 24-tjedno multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano, istraživanje paralelnih skupina. Cilj istraživanja bio je odrediti učinkovitost i sigurnost donepezila u kineskih bolesnika s teškim oblikom AD. Pacijenti su nasumično raspodijeljeni u 2 skupine: donepezil i placebo. Korišteno doziranje donepezila bilo je 5 mg dnevno kroz 6 tjedana i zatim 10 mg dnevno kroz 18 tjedana. Podaci o sigurnosti i podnošljivosti donepezila iz ove studije su slijedeći: ukupno 43.4% pacijenata je imalo barem jednu nuspojavu kroz period od 24 tjedna (donepezil-skupina 26,7% i placebo-skupina 16,7%) (tablica 4). Većina nuspojava bila je blagog do umjerenog intenziteta. Za pet nuspojava bilo je određeno kao da su moguće/vjerojatno povezane s donepezilom: bradikardija, produljenje QT intervala, anoreksija, vrtoglavica, dijareja. Ozbiljne nuspojave su bile češće u placebo-skupini (donepezil-skupina: n = 11 [7.00%], placebo-skupina: n = 19 [12.20%]) (Tablica 5) Većina dobivenih podataka ovom studijom u skladu s poznatim sigurnosnim profilom donepezila (59).

Tablica 4. Učestalost nuspojava u skupini pacijenata s donepezilom i placebom (59)

<b>Nuspojave</b>	<b>Donepezil (n = 157)</b>	<b>Placebo (n = 156)</b>
Sinus bradikardija	9 (5.7%)	2 (1.3%)
Anoreksija	7 (4.5%)	2 (1.3%)
Produljenje QT intervala	6 (3.8%)	1 (0.6%)
Vrtoglavica	5 (3.2%)	2 (1.3%)
Faringitis	4 (2.5%)	3 (1.9%)
Dijareja	4 (2.5%)	2 (1.3%)
Gubitak težine	4 (2.5%)	3 (1.9%)

Infekcije urinarnog trakta	3 (1.9%)	11 (7.1%)
Ukupno	42 (26.7%)	26 (16.7%)

Tablica 5. Učestalost ozbiljnih nuspojava u skupini pacijenata s donepezilom i placebo (59)

Ozbiljne nuspojave	Donepezil (n = 157)	Placebo (n = 156)
Cerebrovaskularni događaji	3 (1.9%)	3 (1.9%)
Kardiovaskularni događaji	3 (1.9%)	3 (1.9%)
Infekcije	0	3 (1.9%)
Poremećaj jetrene funkcije	1 (0.6%)	0
Ostalo	4 (2.5%)	10 (6.4%)
Ukupno	11 (7.0%)	19 (12.2%)

Studija farmakovigilancije provedena nakon stavljanja donepezila u promet u Engleskoj, izvršena kao opservacijsko kohortno istraživanje koje je pratilo izdavanje lijeka na recept. 1762 pacijenta (srednja dob 72,9 godina; 42% muškaraca) su praćena kroz period od najmanje 6 mjeseci. Najčešće nuspojave bile su mučnina i dijareja te malaskalost, vrtoglavica i nesanica (Tablica 6). Agresija, agitacija i noćne more bili su rijetko povezani s uporabom lijeka te je njihovo određivanje problematično pošto to mogu biti i simptomi same bolesti (Tablica 7). Dodatno, nije bilo zabilježenih poremećaja srčanog ritma ili funkcije jetre koji bi bili direktno povezani s donepezilom (60).

Tablica 6: Najčešće prijavljivane nuspojave donepezila u općoj praksi u Engleskoj, nakon stavljanja lijeka u promet (60)

<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost na 1000 pacijenata</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost na 1000 pacijenata</b>
Mučnina i povraćanje	16,1	Nesanica	5,0
Dijareja	15,5	Poremećaj mokrenja *	5,0
Malaksalost	7,4	Nenormalni snovi	4,3
Respiratorne infekcije	5,6	Glavobolja	4,3
Vrtoglavica	5,0	Agitacija	3,7

\*frekvencija, urgencija, inkontinencija, nokturiya

Tablica 7. Rjeđe prijavljene nuspojave te njihova povezanost s donepezilom (60)

<b>Nuspojava</b>	<b>Broj prijavljenih nuspojava prilikom terapije</b>	<b>Broj nuspojava moguće ili vjerojatno vezan uz lijek</b>	<b>Donepezil</b>	
			<b>5mg</b>	<b>10mg</b>
Konvulzije	10	2	1	1
Bradikardija	3	0		
Srčani blok	4	0		
Agresija	15	8	5	3
Agitacija	25	4	2	2
Nenormalni snovi	17	10	9	1

Studija Erbayraktara i suradnika bavila se učincima terapije donepezilom na funkcije jetre i bubrega kod pacijenata s AD te usporedbom učinaka kratkotrajne primjene donepezila (1 mjesec) s onima dugotrajne primjene (6 godina). Studija je uključivala pacijente iz dviju sveučilišnih bolnica: Cukurova bolnica (42 pacijenata, kratkotrajna primjena 5mg/dan) te



Dokuz Eylül bolnica (68 pacijenata, dugotrajna primjena 10mg/dan). Rezultati su uspoređivani s gerijatrijskom populacijom bez demencije, odnosno s pacijentima koji nisu na terapiji donepezilom (79 neurološki zdravih pacijenata bez demencije, starijih od 65 godina). Parametri korišteni za procjenu oštećenja jetrene funkcije bili su aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), dok su vrijednosti urea nitrata u krvi (BUN - blood urea nitrogen) i kreatinina (CRE) korištene kao pokazatelji bubrežnog oštećenja.

Prilikom rutinske kontrole biokemijskih parametara nije primijećena značajna razlika između skupina pri kratkotrajnoj primjeni lijeka, dok je u "dugotrajnoj" grupi primijećeno da je nakon 2 godine primjene donepezila došlo do značajnog povećanja spomenutih biokemijskih parametara u odnosu na vrijednosti prije uvođenja donepezila u terapiju. Doduše, to povećanje nije premašilo gornje granice referentnih intervala. Vrijednosti AST i ALT na kraju 4. godine primjene donepezila bile su slične onima na kraju 2. godine, dok su vrijednosti BUN i CRE nastavile rasti, ostajući unutar referentnih vrijednosti. Krajem 6. godine nisu uočene razlike u odnosu na mjerenja krajem 4. godine primjene lijeka. U kontrolnoj skupini s neurološkim zdravim pacijentima, nije bilo značajne promjene u rezultatima kroz cijeli period. Uspoređujući ove dvije skupine, autori su zaključili da primjena donepezila rezultira povećanjem mjerenih rezultata, stoga bi kod pacijenata s AD kojima se odredi takva terapija bilo poželjno prilagoditi dozu prema funkciji bubrega i jetre (61).

### **3.2.2. Rivastigmin**

Rivastigmin, dostupan u oralnim i transdermalnim formulacijama, je dugodjelujući reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze i butilkolinesteraze, selektivan za G1 izoformu acetilkolinesteraze, bez hepatskog metabolizma u CYP450 enzimskom sustavu. Unatoč svojim jedinstvenim značajkama, povezan je s većom učestalošću neželjenih događaja u odnosu na druge inhibitore kolinesteraze. Oralni oblik, odobren za terapiju blage do umjerene AD, je povezan s višom incidencijom gastrointestinalnih nuspojava. Transdermalna formulacija u obliku flastera je odobrena u terapiji svih faza AD te je pokazala bolji sigurnosni profil u odnosu na oralni oblik rivastigmina, ali i ostale inhibitore kolinesteraze. Sigurnosni profil ovakvog pripravka narušavaju dermatološke nuspojave, koje su većinom benigne te se mogu prevenirati ili jednostavno riješavati. Značajnu opasnost predstavlja

moгуćnost predoziranja u slućaju da se primjeni više flastera istovremeno, što potencijalno moųe imati smrtni ishod (62).

### Podnošljivosti i sigurnost rivastigmina: oralni oblik

#### *Gastrointestinalne nuspojave*

U nedavnim metaanalizama, rivastigmin je u svim korištenim dozama (1–4 mg/dan i 6–12 mg/dan) pokazao znaćajno višu incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (mućnina, povraćanje, dijareja, anoreksija, gubitak teųine i abdominalna bol) u odnosu na placebo. Uz dvostruku inhibiciju kolinesteraze, odgovornu za znaćajno pojaćavanje kolinergićke neurotransmisije, smatra se da rivastigmin centralno izaziva mućninu i povraćanje izravnom stimulacijom muskarinskih receptora u kemoreptorskoj okidaćkoj zoni u podrućju postrema u mozgu. Nadalje, farmakokinetićka svojstva rivastigmina, poput visoke vršne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>), kratko vrijeme do postizanja C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) te znaćajne fluktuacije koncentracija u krvi mogu takoađer objasniti veću incidenciju gastrointerstinalnih nuspojava (62).

U randomiziranoj, kontroliranoj studiji, reųim oralne primjene rivastigmina tri puta dnevno pokazao je bolju podnošljivost u odnosu na reųim dva puta dnevno, iako je ovaj naćin primjene nepraktićan i za pacijente i za njegovatelje. Većina nuspojava se obićno uoaćava tijekom faze titracije, a smanjuje se s fazom odrųavanja. Za bolju podnošljivost lijeka, preporuća se uzeti lijek s hranom, dvaput dnevno te postepeno titrirati kroz period od barem 12 tjedana (63).

#### *Kardiovaskularne nuspojave*

Unatoć teoretskom vagotonićnom ućinku na ritam srca, nije dokazano da je rivastigmin znaćajno povezan s bilokakvom promjenom vitalnih vrijednosti (krvni tlak, otkućaji srca, EKG). I hipertenzija i sinkopa su se pojavile u 3% pacijenata koji su dobivali 6-12 mg oralnog rivastigmina dnevno u odnosu na 2% onih na placebo. Nadalje, objedinjeni EKG podaci iz četiri randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja rivastigmina faze III (kroz 26 tjedana) nisu pokazali znaćajne promjene u tim mjerenjima u odnosu na placebo (64,65). Međutim, potreban je oprez kada se ova terapija prepisuje pacijentima s anamnezom

sindroma bolesnog sinusnog čvora (Sick sinus sindrom) ili drugim srčanim kondukcijskim problemima te u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih komorbiditeta (66).

#### *Druge nuspojave*

Neuropsihijatrijske nuspojave uključujući glavobolju, vrtoglavicu i sinkopu su značajno povišene samo kod viših dnevnih doza rivastigmina (6-12 mg dnevno) u odnosu na placebo. Hepatičke nuspojave nisu bile primjećene kod doza oralnog rivastigmina do 12 mg dnevno (62).

#### *Podnošljivosti i sigurnost rivastigmina: transdermalni oblik*

Pokazalo se da i klinička učinkovitost i štetni učinci povezani s inhibicijom kolinesteraze ovise o dozi. Gastrointestinalne nuspojave su posebno izraženije kod oralnog oblika rivastigmina, vjerojatno zbog njegovih prethodno raspravljenih farmakokinetičkih svojstava. Razlog i objašnjenje razvoja transdermalnog flastera rivastigmina bilo je poboljšanje podnošljivosti lijeka smanjenjem C<sub>max</sub> i fluktuacijama razine u krvi, produljivanjem t<sub>max</sub> i postupnim otpuštanjem lijeka tijekom 24 sata. Sustav transdermalnog otpuštanja (TDS = transdermal delivery system) inovativan je jer je omogućio pacijentima da podnose veće / učinkovitije doze rivastigmina u odnosu na oralni pripravak. Zapravo, osim što je odobren za blagu do umjerenu AD kao i oralna formulacija, rivastigmin TDS je također odobren od FDA za kasnu fazu AD i to u većoj dozi (13,3 mg / 24 h). Dodatne prednosti flastera koji se nanosi na kožu jednom dnevno uključuju jednostavnost primjene, poboljšanu adherenciju, odnosno pridržavanje liječenju i smanjenje tereta tableta kod pacijenata koji piju mnoge lijekove i onih koji imaju poteškoće s gutanjem (62).

Za razliku od starih flastera u kojima su lijekovi otopljeni u alkoholu, što je uzrokovalo značajnu iritaciju kože, flaster rivastigmin (Exelon-Novartis Pharmaceuticals Corporation) je mali, tanki kao papir, voodootporan matični flaster koji se sastoji od četiri sloja u kojima se lijek otapa u smjesi akrilnog polimera koja kontrolira brzinu isporuke (drugi sloj). Količina rivastigmina apsorbirana iz flastera tijekom 24 sata iznosi približno 50% doze lijeka u flasteru (npr, flaster od 9,5 mg / 24 h napunjen je s 18 mg rivastigmina). Problem TDS-a jest da na njega utječe toplina, odnosno pokazalo se da povećane temperature povećavaju i brzinu

isporuke lijeka i lokalnu perfuziju kože, što potencijalno utječe na podnošljivost i sigurnost lijeka (62).

### *Dermatološke nuspojave*

Usprkos tehnološkom napretku u dizajnu matriksa i bez obzira koja se molekula nalazi u flasteru, TDS je općenito povezan s lokalnim neželjenim kožnim reakcijama koje mogu biti imunološkog ili neimunološkog podrijetla. Najčešći je nadražujući kontaktni dermatitis (engl. irritant contact dermatitis, ICD), neimunološka reakcija koja je posljedica iritacije i upale epiderme. Tipično se očituje kao lokalizirani eritem i / ili svrbež u trenutku uklanjanja flastera, koji nestaje u roku od 48 sati. Obično je reakcija blaga i prolazna te se može simptomatski tretirati primjenom lokalne terapije (npr. topikalni kortikosteroidi), uz premještanje flastera na drugo mjesto. Alergijski kontaktni dermatitis (ACD) je rjeđa odgođena imunološka reakcija tipa IV na jedan od sastojaka flastera, koja se manifestira kao manje ograničeni eritem, uz edem i vodenaste mjehuriće koji se pojavljuju nakon više od 24 sata nakon uklanjanja flastera te se šire izvan mjesta primjene flastera. Vjerojatno će se dogoditi nakon prve primjene transdermalnog preparata. Dijagnoza se temelji na kliničkom pregledu i povijesti napredovanja lezija. Prekid korištenja flastera je opravdan samo u slučaju alergijske reakcije ili vrlo rijetke pojave urtikalnih lezija, foto-iritacije, Stevens-Johnsonovog sindroma ili bilo kakvih sistemskih simptoma (67).

Rezultati IDEAL studije (Investigation of transDermal Exelon in ALzheimer's disease) u svojoj 24-tjednoj dvostruko slijepoj randomiziranoj procjeni flastera naspram placeba te u odnosu na oralni oblik, nakon čega je slijedila njegova 28-tjedna otvorena faza (bez usporedbe s placebo), pokazali su povoljan profil kožne podnošljivosti s flasterom od 9,5 mg / 24 h: kod više od 90% pacijenata reakcija na koži nije bilo ili su bile veoma blage. Dodatno, većina lezija očitovala se kao lokalizirani eritem i pruritis koji su se poboljšali u danima nakon uklanjanja flastera i rijetko su doveli do prekida liječenja (u 2% slučajeva). Rezultati iz ACTION (ACTivities of daily living and cognitION) randomiziranog istraživanja u kojem su se uspoređivali flasteri u dozama 4,6mg/24 h i 13.3 mg/24 h te iz OPTIMA (OPTimising Transdermal Exelon In Mild-to-moderate AD) otvorenog randomiziranog istraživanja u kojem su se uspoređivali flasteri u dozama od 9,5mg/24 h i 13.3 mg/24 h, dali su slične rezultate. Manje od jedne četvrtine bolesnika imalo je blage i lako liječive kožne

lezije koje su sve bile neimunološke, uglavnom lokalizirane eriteme i druge manifestacije nadražujućeg dermatitisa, što je dovelo do prekida u približno 2% slučajeva (68).

Edukacija pacijenata i njegovatelja kod izdavanja flastera o karakteristikama blagih i ozbiljnih kožnih reakcija, doprinosi smanjenju stope prekida terapije flasterom kod nealergijskih kožnih lezija. Također moraju znati da se dermatitis može tretirati hladnim oblozima, hidratantnom kremom i lokalnim kortikosteroidima, a često se može spriječiti izbjegavanjem upotrebe alkohola ili sapuna na koži neposredno prije nanošenja flastera, mijenjanjem mjesta primjene flastera svaki dan (izmjenjujući gornji dio leđa i donji dio leđa, prsa, ramena i nadlaktice, za koje se smatra da su povezani s najmanjim iritacijama kože), nježnim uklanjanjem flastera i vlaženjem kože nakon toga (69).

#### *Gastrointestinalne nuspojave*

Nedavne Cochrane metaanalize pokazale su značajno nižu incidenciju gubitka apetita, mučnine i povraćanja kod pacijenata koji koriste transdermalni flaster 9.5 mg/24 h u odnosu na kapsule u dozi 6–12 mg dnevno. Takvi rezultati su i očekivani, s obzirom na karakteristična farmakokinetička svojstva transdermalnog sustava (62).

OPTIMA i ACTION studije, obje izuzete iz Cochrane meta-analize, pokazale su umjereno povećanje učestalosti GI nuspojava s flasterom od 13,3 mg / 24 h u usporedbi s dvije druge doze, bez izvještaja o bilo kakvim ozbiljnim nuspojavama. Zanimljivo je da su se simptomi mučnine, povraćanja, gubitka apetita i bolova u gornjem dijelu trbuha s vremenom smanjivali, osim gubitka kilograma, kojem se učestalost povećala nakon 24 tjedna u ispitivanju OPTIMA. Nadalje, što se tiče smanjenja težine, u tablici 8 je prikazano je koliko je pacijenata doživjelo gubitak težine veći od 7% od njihove početne težine u svakoj pojedinoj studiji (IDEAL, OPTIMA, ACTION). Tjelesna težina tada se smatra vitalnim znakom koji treba nadzirati kod onih bolesnika s lijekovima, posebno kada se povećavaju doze (70,71).

Tablica 8. Gubitak tjelesne mase praćen kroz 3 studije, u ovisnosti o primjenjenoj formulaciji i dozi rivastigmina.

Naziv studije	Formulacija i doza rivastigmina	Gubitak tjelesne mase veći od 7% od početka studije
IDEAL	flaster 9,5 mg / dan	8% pacijenata
	flaster 17,4 mg / dan	12% pacijenata
	tableta 12 mg dnevno	11% pacijenata
	placebo	6% pacijenata
OPTIMA	flaster 9,5 mg / dan	15,2% pacijenata
	flaster 13,3 mg / dan	18,6% pacijenata
ACTION	flaster 4,6 mg / dan	11% pacijenata
	flaster 13,3 mg / dan	14,1% pacijenata

#### *Preoziranje uporabom transdermalnog flastera*

Nepravilna uporaba rivastigmina-TDS primjenom novog flastera bez uklanjanja starog najviše pridonosi većoj učestalosti smrtnih ishoda zabilježenih s rivastigminom u usporedbi s drugim inhibitorima kolinesteraze. FDA je izdala upozorenje pozivajući liječnike da pouče pacijente i njegovatelje o pravilnoj primjeni flastera, što podrazumijeva stavljanje samo jednog flastera u isto vrijeme, budući da je deponirana doza lijeka sadržana u flasteru gotovo dvostruko veća od one isporučene u samo 24 sata. Trovanje rivastigminom hitna je medicinska pomoć: manifestira se kao bilo koja toksičnost karbamata hipersalivacijom, miozom, bronhorejom i fascikulacijama, uz jako povraćanje i proljev koji mogu dovesti do dehidracije i zatajenja bubrega, kao i ozbiljne bradikardije koja potencijalno dovodi do iznenadne srčane smrti (62).

### *Kardiovaskularne nuspojave*

Smatra se da nijedan smrtni slučaj koji se dogodio tijekom studije IDEAL nije povezan s primjenom rivastigmina. Čini se da formulacija flastera od 9,5 mg/24 h ne utječe značajno na vrijednosti EKG-a ili krvni tlak, slično kapsuli od 12 mg/dan. Pored toga, dvostruko slijepo istraživanje OPTIMA pokazalo je da su se novonastale EKG abnormalnosti dogodile u manje od 20% bolesnika u obje skupine flastera (flaster od 13,3 mg/24h i 9,5 mg/24 h), ali nisu dovele do značajnih kardiovaskularnih neželjenih događaja. Nadalje, 4-tjedno davanje flastera od 9,5 mg / 24 h rivastigmina nije značajno izmijenilo arterijski krvni tlak ili EKG vrijednosti u usporedbi s osnovnim mjerama. Unatoč nižoj učestalosti srčanih neželjenih događaja u usporedbi s drugim nuspojavama (GI i koža), oprez kod izdavanja flastera uvijek je potreban kod osjetljivih bolesnika s anamnezom problema s provođenjem srčanih signala i u slučaju pogreške u liječenju kada se koristi više flastera istodobno (62,68).

### **3.2.3. Memantin**

U starijoj populaciji, koegzistirajuća medicinska stanja te psihička i fizička ograničenja su česta. Podnošljivost terapije za AD je stoga vrlo važna, pošto nuspojave mogu dodatno pogoršati svakodnevno funkcioniranje ovih pacijenata te otežati komorbiditetne bolesti. Nuspojave također mogu otežati posao njegovateljima te uzrokovati povećanje medicinskih i financijskih resursa. Uz sve to, stariji pacijenti, kod kojih je AD i najviše izražena, istodobno koriste i druge lijekove na recept i OTC preparate, stoga je važno da lijekovi za liječenje AD imaju nizak potencijal za lijek-lijek interakcije. Podaci o sigurnosti trenutno bilježe više od 100 000 pacijent-godina (1 pacijent-godina je kada 1 pacijent troši terapiju godinu dana ili kada 2 pacijenta troše terapiju svaki po 6 mjeseci) izlaganja memantinu od njegove registracije za umjereno tešku do tešku Alzheimerovu demenciju. Memantin je pokazao nizak potencijal za interakcije s drugim lijekovima *in vivo*, što je potvrđeno i u *in vitro* ispitivanjima, gdje nije uočena interakcija između memantina i širokog spektra jetrenih enzima, uključujući i CYP enzimske sustave koji sudjeluju u metabolizmu lijekova te imaju veliku ulogu u interakcijama između lijekova. Nedavna *in vitro* studija je pokazala da memantin nije umanjio sposobnost galantamina, takrina ili donepezila da inhibiraju acetilkolinesterazu u striatumu štakora.

Dosadašnji dokazi ukazuju da je ukupna incidencija nuspojava zabilježenih s memantinom slična placebo. U Winblad studiji, 18 (22%) memantinom-lijčenih pacijenata te 18 (21%) pacijenata na placebo, doživjelo je neku nuspojavu. Ozbiljne nuspojave su zabilježene kod 4 (5%) pacijenta na memantinu te 5 (6%) pacijenata na placebo, ali su ispitivači procijenili da su sve ozbiljne nuspojave "malo vjerojatno" povezane s memantinom. Veliki udio pacijenata u studijama Reisberg i Tariot prijavio je nuspojave, ali postoci su bili slični između memantin skupine i placebo skupine (84% vs 86% te 78% vs 72%). Unatoč tome, tako visok broj neželjenih događaja bi se mogao očekivati u populaciji s umjerenim do teškim kroničnim bolestima. Većina nuspojava je bilo blagog do umjerenog intenziteta te su smatrane "nepovezanima" ili "malo vjerojatno povezanima" s korištenim lijekom u studiji. Ozbiljne nuspojave su zabilježene kod 16 (13%) pacijenata na memantinu te 23 (18%) pacijenata na placebo u Reisberg studiji te se nisu smatrale povezanima sa samom terapijom. Prekid sudjelovanja u studiji zbog pojave neželjenih događaja je bio rjeđi u skupini na memantinu nego u placebo grupi (10% vs 17%), što je također bio slučaj u Tariot studiji (7.4% vs 12.4%). NNH (engl. number needed to harm) analiza (izračunata na jednak način kao i NNT (engl. number needed to treat) o podacima za nuspojave iz Reisberg studije, pokazuje da je memantin povezan sa znatno manje prijavljenih slučajeva agitacije od placeba (72).

U 28-tjednom (1998/1999), dvostruko slijepom istraživanju paralelnih skupina, sudjelovalo je 252 pacijenta (67% žena, srednja dob 76 godina) iz 32 američka centra. Pacijenti su bolovali od umjerene do teške Alzheimerove demencije te im je bilo nasumice dodijeljeno da dobivaju memantin (20 mg/dan) ili placebo. 181 pacijent (72%) je završio ispitivanje, dok je 71 pacijent odustao (42 placebo, 29 memantin). Glavni razlog preranog odustajanja iz istraživanja bile su nuspojave (22 pacijenta u placebo i 13 pacijenata u memantin skupini), dok su ostali razlozi bili odluka pacijenta o prekidu sudjelovanja, smrt pacijenta, promjena njegovatelja dementnog pacijenta i ostalo. Kao što je za očekivati kod ovakve rizične populacije u umjerenom do teškoj fazi bolesti, većina pacijenata je razvila nuspojave tijekom istraživanja (84% pacijenata na memantinu i 87% pacijenata na placebo). Međutim, većina nuspojava je bilo blagog do umjerenog karaktera te je njihova veza s memantinom bila malo vjerojatna (Tablica 9). Incidencija za često prijavljivane nuspojave u grupi s memantinom bila je slična u odnosu na placebo grupu. Nije bilo klinički značajnih razlika među pacijentima između grupa u osnovnim procjenama kliničkih laboratorijskih vrijednosti,



elektrokardiografskim rezultatima ili mjerenjima vitalnih znakova. Prerano odustajanje iz istraživanja bilo je izraženije u placebo skupini (17% vs. 10%) te je agitacija bila najčešći razlog prekida sudjelovanja (7% vs. 5%). Ozbiljnije nuspojave su također bile izraženije u placebo skupini (18% vs. 13%). Kao što je navedeno i prije, većina zabilježenih nuspojava, kao i svi smrtni slučajevi, ne smatraju se povezani s terapijom, već je vjerojatno da su posljedica same bolesti. U tablici niže prikazane su samo nuspojave koje su prijavljene kod više od 10% pacijenata te se smatra kako je njihova povezanost s primjenom memantina malo vjerojatna (73).

Tablica 9.

NUSPOJAVA	Memantine (N=126)	Placebo (N=126)
Bilokoja nuspojava	106 (84%)	109 (87%)
Agitacija	23 (18%)	40 (32%)
Urinarna inkontinencija	14 (11%)	14 (11%)
Urinarne infekcije	7 (6%)	17 (13%)
Nesanica	13 (10%)	10 (8%)
Dijareja	12 (10%)	10 (8%)

U otvorenoj, multicentričnoj, postmarketinškoj opservacijskoj studiji, procijenjivala se učinkovitost i podnošljivost memantina kod pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom. Pacijenti s AD su liječeni memantinom u dozi od 20 mg dnevno kroz 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci terapije, zabilježeno je znatno poboljšanje kognitivnih funkcija i sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Cjelokupnom procjenom liječnika, dostignuto je poboljšanje ili stabilizacija bolesti kod 78.8% pacijenata. Također, memantin je pokazao odličan sigurnosni profil.

Od ukupno 1845 pacijenata, njih 87 (4.7%) je imalo barem jednu nuspojavu tijekom studije. Sveukupno je zabilježeno 224 nuspojave te se čini kako 58% njih nije povezano s memantinom. Najčešće su prijavljene psihijatrijske (1.8%) i neurološke (1.7%) nuspojave,

dok su sve ostale nuspojave zajedno bile prijavljene u 1% slučajeva (Tablica 10). U malom broju slučajeva, nuspojave su bile jakog intenziteta što je često rezultiralo hospitalizacijom zbog pogoršanja općeg stanja pacijenta. Kod 87,8% pacijenata koji su imali opasne nuspojave, nije se našla poveznica s primjenom memantina. Umrlo je 24 pacijenta (1.3%) tijekom opservacijske studije te su najčešći uzroci bili kardiovaskularnog podrijetla, apopleksija, pneumonija, senilna atrofija i pogoršanje općeg stanja pacijenta. Smatra se da memantin nije doveo do ovih posljedica. Također, na globalnoj razini, podnošljivost memantina među liječnicima je ocijenjena kao vrlo dobrom kod 63% pacijenata i dobro kod 30% pacijenata.

Tablica 10: Najčešće nuspojave memantina prijavljene u ovoj studiji (%):

Nemir	0,5	Agresija	0,3
Vrtoglavica	0,4	Dehidracija	0,3
Pneumonia	0,4	Mučnina	0,2
Pogoršanje AD	0,4	Paranoja	0,2
Zbunjenost / konfuzija	0,3	Agitacija	0,2
Cerebrovaskularni događaji	0,3	Infekcija urinarnih puteva	0,2
Zatajanje srca	0,3		

Rezultati ove studije potvrđuju podatke o učinkovitosti i podnošljivosti memantina dobivenim u randomiziranim, kontroliranim kliničkim studijama o Alzheimerovoj demenciji (74).

Kishi T. i suradnici su 2017. izvršili ažurirani sustavni pregled i metaanalizu učinkovitosti / sigurnosti memantina u AD. Registrirani su podaci iz 28 različitih studija na sveukupno 7567 pacijenata, od čega je 11 studija proučavalo odnos monoterapije memantinom i placeba na 3.298 pacijenata te 17 studija kombiniranu terapiju s memantinom i inhibitorima kolinesteraze u odnosu na monoterapija kolinesterazom na 4175 pacijenata. Procijenjena su tri primarna ishoda, uključujući dvije mjere djelotvornosti: poboljšanje kognitivnih funkcija i smanjenje poremećaja u ponašanju te sigurnosna mjera: prekid liječenja iz svih uzroka.

Sekundarne mjere ishoda za sigurnost uključivale su prekid liječenja zbog nuspojava i učestalost pojedinih nuspojava. Između skupina liječenih memantinom i placeboom nije bilo značajne razlike u prekidu liječenja iz bilo kojeg razloga. Međutim, memantin je povezan s višom incidencijom vrtoglavica i somnolencije u odnosu na placebo, dok je s druge strane imao nižu incidenciju agitacije, povišenja kalija u krvi te psihotičnih simptoma u odnosu na placebo. Što se tiče drugih nuspojava, kao što su hipertenzija i konstipacija, nije bilo razlika među skupinama (75).

Druga metaanaliza, koju su izvršili Shinji Matsunaga i suradnici 2015. godine, je uključivala randomizirana, kontrolirana ispitivanja monoterapije memantinom za AD, izostavljajući ona u kojima su pacijenti također primali inhibitor kolinesteraze. Kognitivna funkcija, sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, poremećaji u ponašanju, globalna učinkovitost, stadij demencije, stopa prestanka uzimanja lijekova i pojedinačne nuspojave uspoređivane su između monoterapije memantinom i placebo skupina. Primarni ishodi bili su kognitivne funkcije i poremećaji u ponašanju, dok ostalo spada u sekundarne ishode. Korišteni su podaci iz devet studija, čime je uključeno 2433 pacijenta koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u studije. Monoterapija memantinom je značajno poboljšala kognitivnu funkciju, poremećaje u ponašanju, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, procjenu globalne funkcije te rezultate u određivanju faza demencije. Memantin je bio superioran placebo u smislu pridržavanja terapiji zbog svog djelovanja, odnosno učinkovitosti. Memantin je također povezan sa znatno manjom stopom agitacije u odnosu na placebo. Nije bilo značajnih razlika u stopi prekida liječenja zbog svih uzroka, uključujući sve nuspojave ukupno te pojedinačne nuspojave, osim agitacije između monoterapije memantinom i placebo skupine. Stope prekida liječenja zbog svih uzroka (18% memantin vs 20% placebo) i svih nuspojava (8,8% memantin vs. 8,7% placebo) bile su slične između objedinjenih skupina na monoterapiji memantinom i placebo skupina. Skupina na memantinu je zabilježila značajno nižu stopu odustajanja od terapije te nižu incidenciju agitacije u odnosu na placebo, dok u ostalim neželjenim događajima, uključujući i ozbiljne nuspojave te nesanicu, anksioznost, depresiju, padove, infekcije gornjih dišnih puteva, vrtoglavice, glavobolju, urinarne infekcije, periferne edeme, dijareje, konstipacije, rinitise i smrti, nije bilo razlike između skupina (76).

Studija Grossberga i suradnika iz 2013. ispitivala je učinkovitost, sigurnost i podnošljivost formulacije memantina s produljenim oslobađanjem u dozi od 28mg jednom dnevno, u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom Alzheimerove demencije, koji istodobno uzimaju

inhibitore acetilkolinesteraze. U 24-tjednom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, multinacionalnom istraživanju, 667 ambulantnih bolesnika s AD bilo je randomizirano da prima memantin s produljenim otpuštanjem od 28 mg (n = 342) ili placebo jednom dnevno (n = 335).

Na kraju ispitivanja, uočeno je da su pacijenti liječeni memantinom značajno nadmašili pacijente na placebo na testovima procjene učinkovitosti, odnosno SIB testu, CIBIC-Plus testu te verbalnom testu, dok učinak nije postignut prema ADCS-ADL19 testu. 79.8% pacijenata u memantin skupini i 81,2% pacijenata u placebo skupini je dovršilo istraživanje, a nuspojave su bile razlog prijevremenog odustajanja od istraživanja kod 6.3 % pacijenata (21/335) u placebo skupini i 9.9 % pacijenata (34/341) u skupini s memantinom. Najčešće nuspojave koje su dovele toga bile su vrtoglavica i agitacija. Ukupan broj pacijenata koji su prijavili barem jednu nuspojavu bio je podjednak u obje skupine: 214 u placebo skupini (63.9 %) te 214 u memantin skupini (62.8 %) te je profil prijavljenih nuspojava bio sličan u obje skupine. Nuspojave izraženije u skupini na placebo su prikazane u tablici 11, dok su one izraženije u skupini na memantinu prikazane u tablici 12.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su kod 6.3% pacijenata u placebo skupini (21 pacijent) te 8.2% pacijenata u memantin skupini (28 pacijenata), uključujući padove i urinarne infekcije kao najčešće te pneumoniju, cerebrovaskularni događaj i sinkopu kao jedine ozbiljne nuspojave koje su se pojavile kod više od jednog pacijenta u memantin skupini. Uočena je velika razlika u stopi potencijalno klinički značajnih laboratorijskih vrijednosti za nizak hemoglobin (placebo 3 (1.1 %), memantin 7 (2.4 %)) i visoke vrijednosti eozinofila (placebo 4 (1.4 %), memantin 1 (0.3 %)), dok su druge laboratorijske vrijednosti bile slične između skupina. Prema svemu navedenome, može se zaključiti da je formulacija memantina s produljenim djelovanjem učinkovita, sigurna i dobro podnošljiva u općoj populaciji (77).

Tablica 11. Prikaz nuspojava izraženijih u skupini pacijenata na placebo

<b>Nuspojava</b>	<b>Placebo (n = 335)</b>	<b>Memantine ER (n = 341)</b>
Ukupno	214 (63.9)	214 (62.8)
Padovi	26 (7.8)	19 (5.6)
Urinarne infekcije	24 (7.2)	19 (5.6)
Nesanica	16 (4.8)	14 (4.1)
Agitacija	15 (4.5)	14 (4.1)
Gubitak težine	11 (3.3)	5 (1.5)
Iritabilnost	8 (2.4)	4 (1.2)
Kašalj	8 (2.4)	3 (0.9)

Tablica 12. Prikaz nuspojava izraženijih u skupini pacijenata na memantinu

<b>Nuspojava</b>	<b>Placebo (n = 335)</b>	<b>Memantine ER (n = 341)</b>
Ukupno	214 (63.9)	214 (62.8)
Glavobolja	17 (5.1)	19 (5.6)
Dijareja	13 (3.9)	17 (5.0)
Vrtoglavica	5 (1.5)	16 (4.7)
Anksioznost	9 (2.7)	12 (3.5)
Depresija	5 (1.5)	11 (3.2)
Konstipacija	4 (1.2)	10 (2.9)
Somnolencija	4 (1.2)	10 (2.9)
Bol u leđima	2 (0.6)	9 (2.6)
Abdominalna bol	2 (0.6)	7 (2.1)

Memantin se u kliničkoj praksi koristi 20-ak godina te se pokazao kao dobro podnošljiv lijek kojim je liječeno nekoliko milijuna pacijenata. Iako je prijavljeno da memantin uzrokuje psihotomimetičke učinke kod ljudi, kao što je to potvrđeno za neke druge nekompetitivne antagoniste NMDA receptora, on takve učinke postiže samo kada se preskoči preporučena titracija doze s 5 mg/dan na 20 mg/dan kroz mjesec dana ili kada se memantin kombinira s dopaminomimeticima. Usprkos svemu, treba spomenuti da su nuspojave memantina sporadične te da je memantin opće prihvaćen kao lijek dobrog sigurnosnog profila.

### **3.3. Uloga ljekarnika u skrbi za pacijenta s Alzheimerovom demencijom**

Alzheimerova demencija predstavlja veliki javnozdravstveni izazov, a njeno uspješno liječenje ovisi o kombinaciji farmakoloških i nefarmakoloških intervencija te individualizirana i optimizirana terapija ovdje ima važnu ulogu. Da bi lijek ostvario svoj učinak mora biti primjenjen u odgovarajućoj indikaciji i dozi, mora biti učinkovit i siguran, a pacijent treba biti adherentan i ispravno uzimati lijek.

Danas ljekarništvo nije toliko usmjereno na lijek već na pacijenta pa se samim time i uloga ljekarnika sve više okreće pružanju ljekarničke skrbi, koju Pharmaceutical Care Network Europe definira kao doprinos ljekarnika skrbi o pacijentu kako bi se optimizirala uporaba lijekova i poboljšali zdravstveni rezultati.

Liječenje Alzheimerove demencije predstavlja velik izazov s obzirom da se radi o bolesti koja okuplja mnoštvo različitih simptoma, uključujući one kognitivne, bihevioralne, psihološke i instrumentalne, te je rezervirana za stariju populaciju, odnosno rizičnu skupinu pacijenata koja uglavnom već boluje od drugih bolesti i troši mnoštvo lijekova.

Neadherencija predstavlja čest problem u liječenju Alzheimerove demencije, što zbog prirode same bolesti, što zbog pojave neželjenih događaja, te dovodi do lošije kontrole bolesti, smanjenja kvalitete života te posljedično do pogoršanja općeg stanja pacijenta. Dodatan problem je što su neke od nuspojava lijekova slične simptomima bolesti pa nekad ostanu neprepoznate i ne tretiraju se adekvatno, što smanjuje kvalitetu života bolesnika i njegovatelja.

Ljekarnici ovdje imaju idealnu poziciju za edukaciju pacijenata i njihovih njegovatelja o samoj bolesti (njenom tijeku i očekivanjima), o lijekovima (onima koje pacijent trenutno troši

te potencijalnim alternativama) i nefarmakološkim mjerama, te za dodatan pregled sveukupne terapije pacijenta te se pokazalo kako provođenje edukacija psihijatrijskih pacijenata i njegovatelja ima značajan utjecaj na adherenciju.

Poboljšanje kvalitete života bolesnika oboljelih od Alzheimerove demencije i njihovih njegovatelja je od iznimne važnosti, stoga ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici koji su često u kontaktu s ovim pacijentima i/ili njihovim njegovateljima, moraju imati adekvatna znanja da mogu prepoznati postojeće i potencijalne terapijske probleme, uključujući i nuspojave antidementiva, te svojom intervencijom omogućiti sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju.

## 4. RASPRAVA

Alzheimerova bolest je najčešći oblik demencije te kao sindrom, kronične i neurodegenerativne prirode, dovodi do progresivnog propadanja intelektualnih funkcija, uključujući pamćenje, razmišljanje, ponašanje i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Također, okuplja brojne neuropsihološke promjene pa opterećuje, ne samo ljude koji od nje boluju, već i njihove negovatelje i obitelji te je jedan od glavnih uzroka invalidnosti i ovisnosti starijih ljudi širom svijeta (3, 4).

Obično počinje s blagim simptomima pa se postupno pogoršava s vremenom te od slabljenja sposobnosti formiranja nedavnih sjećanja, što je najčešći početni simptom, bolest polako napreduje i na sve intelektualne funkcije (govor, razmišljanje, učenje, prepoznavanje, orijentacija, ponašanje) i osnovne tjelesne funkcije, što posljedično znači potpunu ovisnost u svakodnevnom životu. Iako AD počinje blagim simptomima, ona završava teškim oštećenjem mozga te vodi u preuranjenu smrt (5, 6). Rizik za razvoj bolesti raste s dobi te većina bolesnika razvije Alzheimerovu demenciju nakon 65. godine života. Budući da se životni vijek produžuje te ukupna populacija povećava, ova bolest postaje ozbiljna briga (7).

Lijekovi koji se koriste kod Alzheimerove bolesti ne dovode do izlječenja ili usporavanja napretka bolesti, već umanjuju simptome bolesti održavanjem kognitivne funkcije te povećavaju kvalitetu života, barem jedno vrijeme. S obzirom na mehanizam djelovanja, dijelimo ih na inhibitore acetilkolinesteraze i antagoniste NMDA-glutamatnog receptora (36).

Područje interesa ovog rada su nuspojave ovih lijekova koje koristimo za liječenje Alzheimerove demencije, odnosno njihova podnošljivost i sigurnost, posebice iz razloga što je ova terapija rezervirana za stariju populaciju, tj. rizičnu skupinu pacijenata često povezanu s komorbiditetima i polifarmacijom. Iz tog razloga postoji opravdana zabrinutost za njihovu sigurnost i podnošljivost što potencijalno ograničava njihovu primjenu u ovoj populaciji pacijenata te svaka nuspojava ovih lijekova može biti klinički značajna, s obzirom da može rezultirati prekidom terapije (1).

Radom je napravljen sažeti pregled nekih istraživanja i metaanaliza u kojima su se bilježile nuspojave pojedinih lijekova za liječenje Alzheimerove demencije. Od inhibitora acetilkolinesteraze govorimo o rivastigminu i donepezilu, dok od antagonista glutamatnog receptora govorimo o memantinu.



## **INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE**

Najčešće nuspojave su gastrointestinalne prirode i povezane su s kolinergičkim mehanizmima te uključuju mučninu, povraćanje, gubitak težine i proljev. Anoreksija i gubitak tjelesne težine mogu dugoročno predstavljati značajan klinički problem, koji treba pratiti, a doze lijekova u tom slučaju moraju biti smanjene ili terapija prekinuta kako bi se procijenilo da li se apetit vraća. Značajne kolinergičke nuspojave mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju veće doze te su često povezane s neispravnom inicijalnom titracijom lijekova. Stoga, nuspojave se mogu izbjeći odnosno umanjiti sporim titriranjem lijeka te davanjem istih s hranom. Kada se pojave ovi neželjeni učinci, obično se spontano ublažavaju nakon nekoliko dana održavanjem iste doze lijeka ili se mogu ublažiti privremenim smanjenjem doze ili izostavljanjem jedne ili više doza lijeka (50).

## **DONEPEZIL**

Među značajnijim nuspojavama donepezila možemo spomenuti mučninu, dijareju, povraćanje, gubitak apetita, povećanje lučenja želučane kiseline, gubitak težine, nesanicu, vrtoglavicu, grčeve mišića, urinarnu inkontinenciju, umor, depresiju i abnormalne snove. S obzirom da donepezil može uzrokovati više poremećaja spavanja nego neki drugi inhibitori kolinesteraze, stoji preporuka da ga se koristi tijekom dana. Nuspojave su obično blage i spontano prolaze tijekom trajanja terapije donepezilom bez potrebe za modificiranjem doza te vrlo rijetko rezultiraju odustajanjem od terapije, što je uočeno u nekoliko kliničkih istraživanja. Dodatno, kako bi nuspojave bile što blaže, kliničari obično povećavaju dozu nakon 4 do 6 tjedana upotrebe donepezila.

Pregledom pojedinih studija potvrđujemo ove podatke:

- Studija Greenberga i suradnika je zabilježila 10% učestalosti mučnine, 6% učestalosti proljeva i 3% učestalosti agitacije. Mučnina i proljev su očekivane nuspojave, s obzirom da se redovno pojavljuju pri primjeni ovog lijeka, što je potvrđeno i mnogim drugim studijama, dok je agitacija također i jedan od psihijatrijskih simptoma same bolesti, stoga je teško odrediti realnu učestalost agitacije kao nuspojave donepezila (53).

- U studiji Hashimota i suradnika, 7% pacijenata je razvilo urinarnu inkontinenciju te je primjećeno da je ta nuspojava bila prolazna kod većine pacijenata. Također su primjećene

neke druge periferne kolinergičke nuspojave, uključujući mučninu, povraćanje, dijareju te grčeve u mišićima. Urinarna inkontinencija se u praksi često zanemaruje kao nuspojava donepezila, pošto može biti i simptom kasnije faze Alzheimerove demencije pa se nekada pogrešno pretpostavlja da je ona isključivo posljedica bolesti, a ne primjene lijeka (56).

- U ODESA studiji, koja se bavila sigurnošću i podnošljivošću visoke doze donepezila (23mg dnevno) u ovisnosti o metodi eskalacije doze, 63,1% pacijenata je imalo barem jednu nuspojavu. Najčešće prijavljene nuspojave (više od 10% pacijenata u svim grupama) bile su anoreksija, vrtoglavica, glavobolja, mučnina, povraćanje, opća slabost i proljev. Rezultati studije pokazuju da je incidencija većine nuspojave klinički značajno niža u grupi s postepenom titracijom lijeka te najviša u grupi bez titracije, što ukazuje na potrebu za titracijom doze s ciljem smanjenja neželjenih reakcija te povećanja adhezencije prema terapiji kod pacijenata sa srednjom do jakom AD (57).

- Cilj studije koju su provodili Farlow i suradnici bio je utvrditi učinkovitost i podnošljivost visoke doze donepezila (23 mg dnevno) u odnosu na standardnu dozu (10 mg dnevno) u bolesnika s umjerenom do teškom AD. U skupini s visokom dozom donepezila, prijavljene su nuspojave kod 73.7%, dok su u skupini sa standardnom dozom bile prijavljene kod 63.7% pacijenata. Najčešće nuspojave bile su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i proljev. Ova studija je pokazala bolji učinak visoke doze donepezila na poboljšanje kognitivnih funkcija pacijenata s AD, posebice onih u kasnijim fazama bolesti, ali također i da s povišenjem doze lijeka dolazi i do veće učestalosti i ozbiljnosti nuspojave, stoga dozu treba prilagoditi svakom pacijentu individualno (58).

- Podaci o sigurnosti i podnošljivosti donepezila iz studije Jia i suradnika, koja se bavila usporedbom donepezila i placeba, govore da je ukupno 43.4% pacijenata imalo barem jednu nuspojavu te je u donepezil-skupini bilo prijavljeno 26,7% , a u placebo-skupini 16,7%, te zaključujemo da donepezil ima nešto višu učestalost nuspojave od placeba, što je i očekivano. Većina nuspojave bila je blagog do umjerenog intenziteta, a one za koje je određeno da su moguće/vjerojatno bile povezane s donepezilom su bradikardija, produljenje QT intervala, anoreksija, vrtoglavica, dijareja (59).

- Podaci opće prakse u Engleskoj u periodu kroz 6 mjeseci, gdje se pratilo preko 1700 pacijenata, srednje dobi 72,9 godina, pokazuju da su najčešće prijavljene nuspojave bile mučnina, dijareja, malaskalost, vrtoglavica i nesаница (60).

U skladu s pregledanim studijama možemo donijeti nekoliko zaključaka:

- Donepezil se pokazao kao relativno siguran lijek s obzirom da prijavljene nuspojave ne odskakuju jako od onih kod placeba. Kao što je za očekivati, s povećanjem doze donepezila, raste i učestalost i intenzitet nuspojava, ali i visoka doza donepezila je generalno podnošljiva.
- Kolinergičke nuspojave uključujući anoreksiju, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, opću slabost te proljev su najčešće prijavljene nuspojave i pri visokoj i pri standardnoj dozi donepezila.
- Kada govorimo o povećanju doze, incidencija nuspojava se razlikuje ovisno o metodi eskalacije doze te su neke nuspojave pokazale značajne razlike između grupa s titracijom i grupe bez titracije lijeka. Kolinergičke nuspojave, posebice mučnina, vrtoglavica i glavobolja, bile su manje izražene u grupama s titracijom doze donepezila, što ukazuje na bolju sigurnost i podnošljivost prilikom titracije. Također, ako uzmemo u obzir da su najčešće nuspojave koje dovode do preranog odustajanja od terapije mučnina, povraćanje te opća slabost, smanjenjem rizika od mučnine i vrtoglavice bi se poboljšala adherencija lijeku te u konačnici postigli očekivani kognitivni učinci nastavkom terapije pri visokoj dozi (57).

## **RIVASTIGMIN**

Rivastigmin zbog svojih farmakodinamičkih svojstava (dvostruka inhibicija kolinesteraze, odgovorna za značajno pojačavanje kolinergičke neurotransmisije) i farmakokinetičkih svojstava (visoka vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ), kratko vrijeme do postizanja  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) te značajne fluktuacije koncentracija u krvi) pokazuje lošiji profil gastrointestinalnih nuspojava u odnosu na druge inhibitore kolinesteraze. Značajne nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećano izlučivanje želučane kiseline, glavobolja, vrtoglavica, umor, astenija i znojenje. Rizik od nuspojava može se umanjiti sporim titriranjem i primjenom uz hranu. Nuspojave tijekom liječenja s vremenom postaju blaže i manje učestale.

Pregledom studija potvrđujemo navedeno:

- U nedavnim metaanalizama, rivastigmin je u svim korištenim dozama (1–4 mg/dan i 6–12 mg/dan) pokazao značajno višu incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (mučnina, povraćanje, dijareja, anoreksija, gubitak težine i abdominalna bol) u odnosu na placebo, dok

su neuropsihijatrijske nuspojave uključujući glavobolju, vrtoglavicu i sinkopu značajno povišene samo kod viših dnevnih doza rivastigmina (6-12 mg dnevno) (62).

- Transdermalni naljepak rivastigmina ima manje nuspojave od oralnih oblika, dok se po učinkovitosti ne razlikuje od njih. Podnošljivost lijeka je poboljšana na način da se lijek otpušta u krvotok konstantno kroz 24h čime je smanjen C<sub>max</sub> i fluktuacija koncentracije lijeka u krvi, a s obzirom da su mučnina i povraćanje povezani s vršnom koncentracijom lijeka u plazmi, transdermalni naljepak rivastigmina ima i manje gastrointestinalnih nuspojave.

- Nedavne Cochrane metaanalize pokazale su da ciljna doza rivastigminskog naljepka 9,5mg/24h daje jednaku učinkovitost kao što to daje najveća doza kapsula rivastigmina (6-12 mg dnevno), ali s tri puta manje registriranih mučnina, povraćanja i gubitka apetita. Takvi rezultati su i očekivani s obzirom na karakteristična farmakokinetička svojstva transdermalnog sustava.

Dodatne prednosti flastera koji se nanosi na kožu jednom dnevno uključuju jednostavnost primjene, poboljšanu adherenciju, odnosno pridržavanje liječenju i smanjenje tereta tableta kod pacijenata koji piju mnoge lijekove i onih koji imaju poteškoće s gutanjem. Koža općenito dobro tolerira rivastigminski naljepak, a nuspojave na mjestu primjene uključuju svrbež i osip. Rivastigminski naljepak predstavlja napredak tj. novu generaciju u liječenju demencija.

- Rezultati studija IDEAL, ACTION i OPTIMA pokazali su povoljan profil kožne podnošljivosti s flasterom u svim primijenjenim dozama. Kod većine pacijenata reakcija na koži nije bilo, dok su se one blage i lako liječive (lokalizirani eritem i pruritis, koji su se poboljšali u danima nakon uklanjanja flastera) javile kod manje od jedne četvrtine bolesnika te su rijetko dovele do prekida liječenja (u samo 2% slučajeva) (68).

Edukacija pacijenata i njegovatelja kod izdavanja flastera o karakteristikama blagih i ozbiljnih kožnih reakcija te njihovom tretiranju doprinosi smanjenju stope prekida terapije flasterom kod nealergijskih kožnih lezija (69).

Značajna nuspojava koja je došla do izražaja u sve tri spomenute studije je gubitak mase veći od 7%, koji se javio kod 8 - 18,6% pacijenata, ovisno o duljini trajanja studije te korištenoj dozi i formulaciji lijeka. Tjelesna težina se u tom slučaju smatra vitalnim znakom koji treba nadzirati i prema njemu prilagoditi terapiju pacijenta (70).

## MEMANTIN

Memantin, jedini nekolinergički inhibitor, se relativno dobro podnosi. Značajnije nuspojave su vrtoglavica, glavobolja i konstipacija, dok opasne nuspojave uključuju rijetke napadaje gubitka svijesti. Inicijalna sedacija i zbunjenost obično su blaga i prolazna stanja kod mnogih pacijenata.

- Dosadašnji dokazi ukazuju da je ukupna incidencija nuspojava zabilježenih s memantinom slična placebo, što pokazuje i Winblad studija, gdje je 22% memantinom-lijčenih pacijenata te 21% pacijenata na placebo, doživjelo neku nuspojavu (72).

- Veliki udio pacijenata u studijama Reisberg i Tariot prijavio je nuspojave, ali postoci su bili slični između memantin skupine i placebo skupine (84% vs 86% te 78% vs 72%). Unatoč tome, tako visok broj neželjenih događaja bi se mogao očekivati u populaciji s umjerenim do teškim kroničnim bolestima. Većina nuspojava je bilo blagog do umjerenog intenziteta te su smatrane "nepovezanima" ili "malo vjerojatno povezanima" s korištenim lijekom u studiji (72).

- U istraživanju Reisberga i suradnika 1999., uspoređivao se memantin u odnosu na placebo, kod pacijenata u bolničkim centrima. Kao što je za očekivati kod ovakve rizične populacije u umjerenoj do teškoj fazi bolesti, većina pacijenata je razvila nuspojave tijekom istraživanja (84% pacijenata na memantinu i 87% pacijenata na placebo). Međutim, većina nuspojava je bilo blagog do umjerenog karaktera te je njihova veza s memantinom bila malo vjerojatna, odnosno vjerojatno su posljedica same bolesti. Incidencija za često prijavljivane nuspojave u grupi s memantinom bila je slična u odnosu na placebo grupu. Prerano odustajanje iz istraživanja bilo je izraženije u placebo skupini (17% vs. 10%) te je agitacija bila najčešći razlog prekida sudjelovanja (7% vs. 5%). Ozbiljnije nuspojave su također bile izraženije u placebo skupini (18% vs. 13%). Najčešće prijavljene nuspojave (više od 10% prijava) su bile agitacija, urinarna inkontinencija, urinarne infekcije i nesаница, ali s obzirom da je nešto viša incidencija bila u placebo skupini, možemo pretpostaviti da su to simptomi kasnije faze Alzheimerove demencije, a ne nuspojave memantina. Agitacija je bila značajno izraženija u placebo skupini (32% vs 18%), što bi moglo značiti da memantin ima pozitivan učinak na ovaj psihijatrijski simptom bolesti (73).

- Metaanaliza Matsunage i suradnika iz 2015. godine pokazala je da je memantin bio superioran placebo u smislu pridržavanja terapiji zbog svoje učinkovitosti, jer je terapija

značajno poboljšala kognitivnu funkciju, poremećaje u ponašanju, mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, procjenu globalne funkcije te rezultate u određivanju faza demencije. Između objedinjenih skupina na monoterapiji memantinom i placebo skupina nije bilo značajnih razlika u stopi prekida liječenja zbog svih uzroka (18% memantin vs 20% placebo) i svih nuspojava (8,8% memantin vs. 8,7% placebo). Jedini izuzetak bila je niža incidencija agitacije u skupini na memantinu (čime potvrđujemo njegov učinak na ovaj simptom AD), što je rezultiralo nižom stopom odustajanja od terapije u odnosu na placebo skupinu (76).

Studija Grossberga i suradnika iz 2013. ispitala je učinkovitost i podnošljivost formulacije memantina s produljenim oslobađanjem u dozi od 28 mg jednom dnevno u odnosu na placebo. Na kraju ispitivanja uočeno je da su pacijenti liječeni memantinom značajno nadmašili pacijente na placebo na testovima procjene učinkovitosti, dok se podaci o podnošljivosti lijeka nisu mnogo razlikovali od placeba. 20-ak % pacijenata u obje skupine je prijevremeno odustalo od istraživanja, a najčešće nuspojave koje su bile razlog tome bile su vrtoglavica i agitacija. Također, ukupan broj pacijenata koji su prijavili barem jednu nuspojavu bio je podjednak u obje skupine: 63.9 % u placebo skupini te 62.8 % u memantin skupini te je profil prijavljenih nuspojava bio sličan u obje skupine. Nuspojave izraženije u skupini na placebo bile su: padovi, urinarne infekcije, nesаница, agitacija, gubitak težine, iritabilnost, dok su one izraženije u skupini na memantinu bile dijareja, vrtoglavica, anksioznost, depresija, konstipacija, somnolencija, bolovi u abdomenu i leđima.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su kod 6.3% pacijenata u placebo skupini te 8.2% pacijenata u memantin skupini, uključujući padove i urinarne infekcije kao najčešće te pneumoniju, cerebrovaskularni događaj i sinkopu kao jedine ozbiljne nuspojave. Prema svemu navedenom, može se zaključiti da je formulacija memantina s produljenim djelovanjem učinkovita, sigurna i dobro podnošljiva u općoj populaciji (77).

Iz prikazanog možemo vidjeti da je memantin relativno siguran lijek koji je po podnošljivosti usporediv s placebom. Stoga, s obzirom na njegovu učinkovitost na primarne i sekundarne simptome Alzheimerove demencije te dobar sigurnosni profil, to je lijek koji ima svoje mjesto u osnovnoj terapiji ove bolesti te ne bi trebalo biti straha i ograničavanja u njegovu propisivanju, iako se radi o starijoj populaciji.

## OGRANIČENJA RADA

Ograničenja rada se prvenstveno manifestiraju u različitosti među provedenim, odnosno proučenim istraživanjima. Neke studije uključuju relativno malen broj pacijenata, dok su neke etnički karakteristične, stoga ih ne možemo sa 100%-tnom sigurnošću primjeniti na opću globalnu populaciju. S obzirom na problematiku dijagnostičkog određivanja stupnja ozbiljnosti same bolesti, vjerojatno je da su istraživanja rađena na pacijentima koji variraju od blage AD do onih koji su u kasnim fazama bolesti, stoga nam podaci o učinkovitosti te nuspojavama nisu direktno usporedivi. Dalje, pregledane studije se nisu bavile istom problematikom terapije i Alzheimerove demencije, što se može vidjeti po različitom principu doziranja, uključujući jačinu doziranja i titraciju doze te prema varijacijama u referentnoj terapiji s kojom se glavni lijek uspoređuje (placebo ili standardna doza lijeka). Nadalje, Alzheimerova demencija okuplja široki spektar simptoma (kognitivnih, neuropsihijatrijskih, fizičkih, ...) pa postoji problem određivanja što je nuspojava lijeka, a što simptom bolesti.

## 5. ZAKLJUČAK

Lijekovi za liječenje Alzheimerove demencije dobivaju sve više na značaju s obzirom na starenje stanovništva, odnosno povećanje udjela starije populacije te povećanja prevalencije same bolesti. S obzirom na mehanizam djelovanja, razlikujemo dvije vrste lijekova koje se trenutno koriste u Hrvatskoj za liječenje Alzheimerove demencije, a to su inhibitori acetilkolinesteraze (donepezil, rivastigmin) i antagonist NMDA receptora (memantin). Iako je mnogim studijama potvrđena njihova učinkovitost na kognitivne simptome Alzheimerove demencije i poboljšanje kvalitete života, ovi lijekovi nemaju utjecaj na tijek bolesti te s napredovanjem bolesti dolazi i do pogoršanja simptoma, stoga im je učinak često relativno skroman i kratkotrajan. Ipak, antidementivi imaju svoje mjesto u liječenju pacijenata s Alzheimerovom demencijom.

Ovaj rad se bavio nuspojavama lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, koje mogu biti ograničavajući faktor u propisivanju ove terapije u populaciji starijih pacijenata koji već ionako troše mnoštvo lijekova. Najčešće nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze su gastrointestinalne prirode te uključuju mučninu, povraćanje, gubitak težine i proljev. Rivastigmin je pokazao najveću učestalost nuspojava među njima, dok je donepezil povezan s najnižom stopom nuspojava. Uglavnom se javljaju na početku terapije te su blage i često prolazne. Intenzivnije nuspojave javljaju se primjenom većih doza te su uglavnom povezane s neispravnom inicijalnom titracijom lijekova. Nuspojave memantina su relativno rijetke te se dosta dobro podnose, a najčešće uključuju konstipaciju, vrtoglavicu, glavobolju i zbunjenost. Pokazalo se da su i one blagog i prolaznog karaktera. Identifikacijom nuspojava svakog od odobrenih lijekova za liječenje Alzheimerove demencije, pokazalo se da su nuspojave ovih lijekova relativno rijetke te blagog i prolaznog karaktera pa možemo zaključiti da se antidementivi općenito dobro podnose.

Radom je naglašena i nužnost uključivanja ljekarnika u skrb za pacijente s Alzheimerovom demencijom. Neadherencija predstavlja jedan od najčešćih problema u liječenju ove bolesti, a uloga javnih ljekarnika u poboljšanju adherencije je trenutno premalo iskorištena. Dodatno, ljekarnici pacijenta najčešće viđaju na mjesečnoj bazi prilikom podizanja terapije što omogućuje praćenje pacijenta i potencijal za ljekarničke intervencije. Svakako, nužne su dodatne edukacije i angažman struke kako bi se poboljšala ljekarnička skrb za pacijente sa Alzheimerovom demencijom, a sve na korist preopterećenog zdravstvenog sustava.



## 6. LITERATURA

1. Šimić G. Stranica Gorana Šimića [Internet] Zagreb: Goran Šimić; 2010. Starenje i Alzheimerova bolest. *Dostupno na: <http://dementia.hiim.hr/neuro.htm>. Pristupljeno 18.04.2020.*
2. World Health Organization (WHO): World Alzheimer Report 2009. Alzheimer Disease International: Neurological disorders: public health challenges. Geneva *Dostupno: [https://www.alz.org/national/documents/report\\_full\\_2009worldalzheimerreport.pdf](https://www.alz.org/national/documents/report_full_2009worldalzheimerreport.pdf) Pristupljeno: 20.04.2020.*
3. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338: b158.
4. World Health Organization (WHO): Dementia Fact Sheet 2017  
*Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11Alzheimer.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf) Pristupljeno 20.04.2020.*
5. Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer disease begin? *Curr Opin Neurol* 2012 Dec; 25(6):708-714.
6. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8):a006239.
7. B. Duthey. Background paper 6.11: Alzheimer disease and other dementias. Priority Medicines for Europe and the World. "A public Health Approach to Innovation" 2004: 1-74
8. Gross AL, Jones RN, Habtemariam DA i sur. Delirium and Long-term Cognitive Trajectory Among Persons With Dementia. *Arch Intern Med* 2012 Sep 24; 172(17):1324-1331.
9. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 2005, 229-230:43-49.
10. World Health Organization (WHO): Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) 2008. *Dostupno na: [http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/). Pristupljeno 25.4.2020.*

11. World Health Organization (WHO): World Alzheimer Report 2015. London, Alzheimer Disease International, 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.

*Dostupno: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Pristupljeno: 25.4.2020.*

12. National Institute on aging (NIH): Alzheimer's Disease Fact Sheet. *Dostupno na: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>. Pristupljeno: 26.4.2020.*

13. Tyas SL, Ehite LR, Petrovich H. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of Aging* 2003; 24(4):589-59.

14. Juan D, Zhou DHD, Li J, Wang JYJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *European Journal of Neurology* 2004; 11(4):277-282.

15. Ott A, Stolk RP, Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*, 1999, 53(9):1937-1942.

16. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009): 1141-1145.

17. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Claiborne Johnston S, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64(2):277-281.

18. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65(4):545-551.

19. Bursi F, Rocca WA, Killian JM. Heart disease and dementia: a population-based study. *American Journal of Epidemiology* 2006; 163(2):135-141.

20. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363(9415):1139-1146.

21. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009):1141-1145.

22. Stewart R, White LR, Xue QL i sur. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of Neurology* 2007; 64(1):103-107.

23. Stewart R, Masaki K, Xue QL i sur. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of Neurology* 2005; 62(1):55-60.
24. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2):CD003160.
25. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(2):CD004034.
26. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon CF i sur. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET Biomarkers. *Radiology* 2013 Feb; 266(2):583-591.
27. Goedert M, Klug A, Crowther RA. Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013; (3 Suppl): 195–207.
28. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci* 2013; Jan;38(1):6-23.
29. Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJ, Forlenza OV. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6(4):151-165.
30. Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer disease incidence rates. *Alzheimer and Dementia* 2008; 4(5):316-323.
31. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA i sur. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995; 273(17):1354-1359.
32. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23(4); 213-227.
33. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. 2009; 45(3);234-243.

34. Burns A. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(1):35-43.
35. World Health Organisation (WHO): World Alzheimer's Report 2012. London, Alzheimer's Disease International. Overcoming the stigma of dementia. (WHO dementia report). *Dostupno na: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2012.pdf>. Pristupljeno: 15.6.2020.*
36. Medical News Today: What to know about Alzheimer's disease (2020). *Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/159442>. Pristupljeno 30.06.2020.*
37. Alzheimer's Association: Medications for Memory (2020). *Pristupljeno 30.06.2020.*  
*Dostupno na: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory>.*
38. Duthey B, Background paper 6.11: Alzheimer disease and other dementias. Priority Medicines for Europe and the World. "A public Health Approach to Innovation" 2013; 1-74.
39. Stanford Health Care: Treatment Options for Alzheimer's Disease (2020). *Dostupno na: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/brain-and-nerve/alzheimers-disease/treatments.html>. Pristupljeno: 30.06.2020.*
40. Mayo Clinic: Alzheimer's disease - Diagnosis and treatment (2020) *Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/diagnosis-treatment/drc-20350453>. Pristupljeno 30.06.2020.*
41. Korolev IO. Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review. *Medical Student Research Journal* 2014; 4(Fall):24-33.
42. Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJ, Forlenza OV. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. *Ther Adv Drug Saf* 2015 Aug; 6(4):151-165.
43. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 3 2004; 109-110.
44. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; Vol 6, Issue 1, 61-67.

45. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012 May 7; 3:73.
46. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017 Aug; 10(8):297-309.
47. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018 May 9; 14:1211-1220.
48. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A. Pharmacological Treatment of Depression in Alzheimer's Disease: A Challenging Task. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 27;10:1067.
49. Jurić B. Terapijski pristup Alzheimerovoj bolesti (2015) - diplomski rad; *Dostupno na: <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A950/datastream/PDF/view>*.  
*Pristupljeno: 01.07.2020.*
50. Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatr Danub* 2009 Mar; 21(1):108-113.
51. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf* 2018 Mar; 9(3):171-178.
52. Seltzer B. Donepezil: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005 Oct; 1(3):527-536.
53. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000 Jan; 57(1):94-99.
54. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998 Jan; 50(1):136-145.
55. Tanaka A, Koga S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. *Intern Med* 2009; 48(14):1219-1223.
56. Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S, Kazui H, Mori E. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000 Aug 12 ;356(9229):568.

57. Hong YJ, Han HJ, Youn YC i sur. ODESA study (Optimal Dose Escalation Strategy to Successful Achievement of High Dose Donepezil 23 mg). Safety and tolerability of donepezil 23 mg with or without intermediate dose titration in patients with Alzheimer's disease taking donepezil 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, parallel-design, three-arm, prospective trial. *Alzheimers Res Ther* 2019 May 1; 11(1):37.
58. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN i sur. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010 Jul; 32(7) 1234-1251.
59. Jia J, Wei C, Jia L i sur. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 2017 ;56(4):1495-1504.
60. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol* 2000; 14(4):406- 408.
61. Erbayraktar Z, Evlice A, Yener G, Ulusu NN. Effects of donepezil on liver and kidney functions for the treatment of Alzheimer's disease. *J Integr Neurosci* 2017; 16(3) 335-346.
62. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf* 2018 Mar; 9(3):171-178.
63. Feldman HH, Lane R and Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1056–1063.
64. Isik AT, Soysal P and Yay A. Which rivastigmine formula is better for heart in elderly patients with Alzheimer's disease: oral or patch? *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29: 735–738.
65. Morganroth J, Graham S, Hartman R i sur. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 558–568.
66. Paulison B and Leos CL. Potential cardiotoxic reaction involving rivastigmine and beta-blockers: a case report and review of the literature. *Cardiovasc Toxicol* 2010; 10: 306–310.
67. Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. *Adv Ther* 2009; 26: 920–935.

68. Alva G, Cummings JL, Galvin JE i sur. Skin reactions at the application site of rivastigmine patch (4.6 mg/24 h, 9.5 mg/24 h or 13.3 mg/24 h): a qualitative analysis of clinical studies in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 518–530.
69. Greenspoon J, Herrmann N, Adam DN. Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature. *CNS Drugs* 2011; 25: 575–583.
70. Cummings J, Froelich L, Black SE i sur. Randomized, double-blind, parallel- group, 48-week study for efficacy and safety of a higherdose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm<sup>2</sup>) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 341–353.
71. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH i sur. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 745–752.
72. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate-to-severe Alzheimer disease: the evidence to date. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 Jan- Mar; 20(1):23-29.
73. Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H. J. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(14), 1333–1341.
74. Calabrese P, Essner U, Forstl H. Memantine (Ebixa) in clinical practice - results of an observational study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(2):111-117.
75. Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T., Iwata, N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 60(2), 401–425.
76. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015 Apr 10; 10(4):e0123289.
77. Farlow MR, Thompson RE, Wei LJ i sur. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo- controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2013 Jun;27(6):469-478.