

# Nove farmakoterapijske mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti

---

Vicić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:163:726042>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



**Klara Vicić**

**Nove farmakoterapijske mogućnosti liječenja  
Alzheimerove bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić.

*Ovim putem želim zahvaliti svima koji su bili dio mog djetinjstva, školovanja i studiranja. Hvala mami i tati na bezuvjetnoj podršci i ljubavi, hvala obitelji i rodbini na brizi i na svakoj „kako je prošlo?“ poruci, hvala mojim miočanima, hvala mojim prijateljima što su uvijek bili tu, hvala kolegama koji su postali prijatelji, hvala mentorici i svima koji su mi uljepšali studentske dane.*

*Dedi Ivanu, baki Anđeli, didi Vladi i baki Mili, voli vas vaša mala unuka.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Blago oštećenje kognitivnih funkcija.....	2
1.2. Vrste demencija .....	3
1.2.1. Frontotemporalna demencija.....	3
1.2.2. Demencija s Lewyjevim tjelešcima.....	3
1.2.3. Vaskularna demencija.....	3
1.2.4. Alzheimerova demencija .....	4
1.2.4.1. Prevalencija i epidemiologija.....	4
1.2.4.2. Patogeneza i patofiziologija.....	5
1.2.4.2.1. Kolinergična hipoteza.....	5
1.2.4.2.2. Hipoteza amiloidne kaskade.....	6
1.2.4.2.3. Tau protein hipoteza .....	7
1.2.4.3. Rizični faktori .....	9
1.2.4.3.1. Genetička hipoteza .....	9
1.2.4.3.2. Vaskularna hipoteza.....	10
1.2.4.3.3. Psihosocijalna hipoteza.....	11
1.2.4.4. Dijagnostika pacijenta s Alzheimerovom bolesti.....	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	16
4.1. Inhibitori acetilkolinesteraze.....	16
4.1.1. Takrin.....	18
4.1.2. Donepezil.....	20
4.1.2.1. Mjerenje učinkovitosti.....	21
4.1.2.2. Kliničke studije .....	22
4.1.3. Rivastigmin .....	24
4.1.3.1. Kliničke studije .....	27
4.1.3.2. Usporedba inhibitora acetilkolinesteraze u studijama.....	29
4.1.4. Galantamin.....	30
4.1.4.1. Kliničke studije .....	31
4.1.4.2. Usporedba s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze .....	32
4.2. Antagonisti NMDA receptora.....	33
4.2.1. Memantin.....	33
4.2.1.1. Kliničke studije .....	36
4.2.1.2. Procjena kognicije.....	37
4.2.1.3. Podnošljivost.....	38
4.3. Prirodni nootropici .....	40
4.3.1. Ginkgo (Ginkgo biloba).....	41

4.3.2.	Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> ) .....	42
4.3.3.	Bakopa ( <i>Bacopa monnieri</i> ) .....	43
4.3.4.	Kurkuma ( <i>Curcuma longa</i> ) .....	43
4.4.	Novija saznanja iz kliničkih studija .....	44
4.4.1.	Adukanumab .....	44
4.4.2.	Lekanemab .....	46
4.4.3.	Donanemab .....	47
4.4.4.	AXS-05 .....	48
5.	ZAKLJUČAK .....	50
6.	SAŽETAK/SUMMARY .....	51
7.	LITERATURA .....	53
	Temeljna dokumentacijska kartica .....	62

## 1. UVOD

Demencija se odnosi na klinički sindrom karakteriziran progresivnim padom kognitivnih funkcija koje ometaju sposobnost samostalnog funkcioniranja. Simptomi demencije su postupni, perzistentni i progresivni. Osobe koje boluju od demencije doživljavaju promjene u kognitivnoj funkciji i ponašanju. Klinička prezentacija demencije znatno varira među pojedincima, a kognitivni deficiti koje uzrokuje mogu se prezentirati kao gubitak pamćenja, oštećenja komunikacije i jezika, agnozije (nemogućnost prepoznavanja predmeta), apraksije (nemogućnost izvođenja prethodno naučenih zadataka) i oštećene izvršne funkcije (rezoniranje, prosudba i planiranje). Kognitivni poremećaji proizlaze iz ozljede korteksa cerebralnog dijela uzrokovanog sinaptičkim neuspjehom, upalom i promjenom u cerebralnom metabolizmu (Duong i sur., 2017).

Demencija se definira kao kronični, stečeni gubitak dvije ili više kognitivnih sposobnosti uzrokovan bolešću ili ozljedom mozga. Ova definicija koristi se u kliničkoj praksi već desetljećima, iako su nedavne promjene u *Dijagnostičkom i statističkom priručniku*, 5. izdanju, odustale od korištenja termina demencija i prepoznale da demencija može biti prisutna s oštećenjem u jednom području (tj. prema ovoj definiciji, pacijent s teškom ekspresivnom afazijom mogao bi se klasificirati kao dementna osoba) (Arvanitakis i sur., 2019). Pojam potječe iz latinskog jezika i oblikovan je od prefiksa 'de', što znači gubitak; korijena 'ment', što znači um; i sufiksa 'ia', što ukazuje na stanje. Ukratko: '*stanje izvan uma*' (Yang i sur., 2016).

Glavne karakteristike su spor početak i postupni progresivni gubitak pamćenja, obično s nemogućnošću učenja novih informacija, posebno autobiografskih, poput nedavnih događaja u nečijem životu.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procjenjuje da je broj osoba s demencijom širom svijeta otprilike 55 milijuna, a očekuje se da će taj broj doseći otprilike 78 milijuna do 2030. godine i 139 milijuna do 2050. godine. Globalno financijsko opterećenje demencijom procijenjeno je na 1,3 milijardi dolara u 2019. godini i može porasti na 2,8 milijardi dolara do 2030. godine (Shin, 2022).

### 1.1. Blago oštećenje kognitivnih funkcija

Blago oštećenje kognitivnih funkcija (eng. *Mild cognitive impairment, MCI*) definirano je kao performansa koja je niža od normalne na objektivnom neuropsihološkom testiranju kognicije, ali uz održane dnevne funkcije. Primjerice, održane sposobnosti funkcioniranja unutar društva poput svakodnevnih aktivnosti na poslu, kod kuće i u društvenim okruženjima te održane aktivnosti dnevnog života poput osobne njege. Stoga sposobnosti funkcioniranja nisu u skladu s demencijom (Arvanitakis i sur, 2019).

Tablica 1. Usporedba karakteristika.

DEMENCIJA	BLAGO OŠTEĆENJE KOGNITIVNIH FUNKCIJA (eng. <i>Mild cognitive impairment, MCI</i> )
Gubitak kognitivnih sposobnosti mora biti prisutan u nekoliko kognitivnih domena (često pamćenje, uz barem jednu drugu domenu poput jezika).	Gubitak kognitivnih sposobnosti mora biti dokaziv na kognitivnom testiranju, bilo da je riječ o amnestičkom ili ne-amnestičkom, jednodomeničnom ili višedomeničnom oštećenju kognitivnih funkcija.
Predstavlja pad u odnosu na prethodnu razinu funkcije.	Ne smije biti dovoljan da značajno ošteti funkcionalne sposobnosti ili neovisnost, tako da ne ispunjava kriterije za demenciju.
Narušene su funkcionalne sposobnosti u svakodnevnom životu.	
Najčešći oblik je mješovita demencija, obično kombinacija Alzheimerove bolesti i vaskularnih doprinosa kognitivnom oštećenju.	
Uobičajene neurodegenerativne bolesti koje uzrokuju demenciju su Alzheimerova bolest, Lewyjeva bolest i frontotemporalna demencija.	

Iako se MCI može objektivno procijeniti kognitivnim testovima, smatra se da oštećenja nisu dovoljna da bi ometala svakodnevni život i neovisnost pojedinca. Budući da je Alzheimerova bolest (AD) progresivno stanje, u njenim ranim fazama pojedinci mogu imati samo blago oštećenje kognitivne funkcije (Duong, 2017).

## **1.2. Vrste demencija**

### **1.2.1. Frontotemporalna demencija**

Frontotemporalna demencija drugi je najčešći oblik demencije mlađe dobi nakon Alzheimerove bolesti, pojavljujući se prije 65. godine života. Kategorizira se u različite podtipove. Tri glavna koja uključuju demenciju ponašanja frontotemporalnog tipa te dva jezična, semantičku demenciju i progresivnu nefluidnu afraziju. Neki od glavnih simptoma su nepristojno ponašanje, apatija, povećana konzumacija slatkih namirnica i alkohola, gubitak empatije i emocionalne obrade te problemi s tečnim, izražajnim govorom. Ovaj oblik demencije se preklapa i s poremećajima pokreta (Katzeff, 2022).

### **1.2.2. Demencija s Lewyjevim tjelešcima**

Demencija s Lewyjevim tjelešcima je uobičajeni oblik demencije. Do 80% pacijenata s Parkinsonovom bolesti razvija demenciju (Walker i sur., 2015). Klinički se definira prisutnošću vizualnih halucinacija, fluktuacija, poremećaja ponašanja tijekom REM faze sna i parkinsonizma (Taylor, 2020), a patološki se protein alfa-sinuklein nakuplja u neuronima (Koga, 2021).

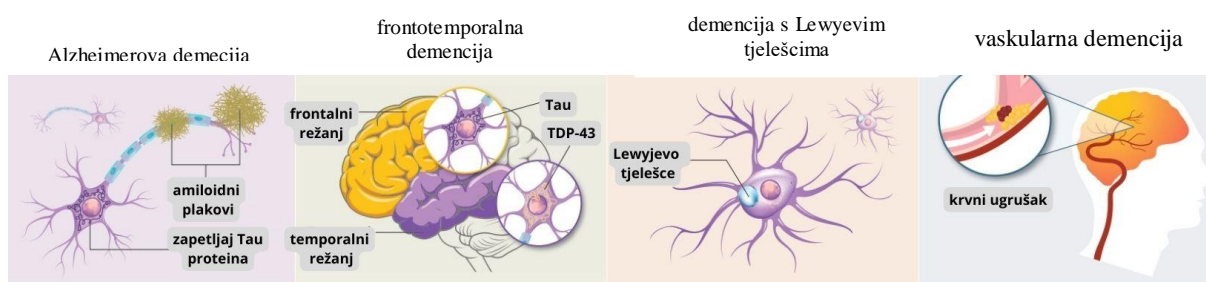
### **1.2.3. Vaskularna demencija**

Vaskularna demencija uzrokovana je blokiranim ili smanjenim protokom krvi u mozak što smanjuje opskrbu neurona hranjivim tvarima. Neuron zbog toga počinju odumirati, a tkivo mozga počinje se smanjivati. Moždani udar, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hiperlipidemija i hipertenzija su neki od faktora rizika za ovu vrstu demencije (Akhter i sur., 2021).



#### 1.2.4. Alzheimerova demencija

Alzheimerova demencija (AD) je najčešći oblik demencije među starijima, odnosi se na barem dvije trećine svih slučajeva demencije. Glavne karakteristike ove vrste su beta amiloidni ( $A\beta$ ) plakovi i neurofibrilarni čvorići (Liščić, 2013), a patološke promjene u koje su oni uključeni nastaju u neokorteksu, hipokampusu i drugim subkortikalnim regijama koje su ključne za kognitivne funkcije (Sahhab Uddin i sur, 2020). S obzirom na to da se simptomi razvijaju poprilično sporo, bolest se u početku teško prepoznaje, a u kasnijem tijeku bolesti dolazi do psihijatrijskih poremećaja kao što su nesanica, strah, halucinacije, uznemirenost i depresija (Vitezić i Mimica, 2014).



Slika 1. Vrste demencija, preuzeto i prilagođeno s *nia.nih.gov*.

Povijest Alzheimerove bolesti započela je opisom nove histološke lezije u mozgu žene (Auguste D.) koja je patila od presenilne demencije (Bermejo Pajera, del Ser, 2024). Alzheimer je detaljno sažeo proces i aspekte gubitka pamćenja u njezinim medicinskim zapisima. Opisao je njezine simptome kao progresivni kognitivni poremećaj, lokalne neurološke simptome, halucinacije, zabludu te psihičko-socijalno onesposobljenje. Na kraju je izgubila svu kognitivnu sposobnost i podlegla sepsi i upali pluća 1906. (Yang i sur., 2016).

##### 1.2.4.1. Prevalencija i epidemiologija

Kolaborativno istraživanje koje uključuje rezultate nekoliko europskih populacijskih kohorti provedenih tijekom 1990-ih godina otkrilo je prevalenciju od 4,4% kod osoba starijih od 65 godina. Nedavna istraživanja potvrdila su ovaj uzlazni trend u incidenciji demencije, predviđajući povećanje od 87% u Europi za razdoblje od 2010. do 2050. (Niu, 2016).

Niu i sur. su 2016. u svojoj meta-analizi zaključili da je poboljšanje kvalitete života dovelo do povećanja prosječne životne dobi, što pak uključuje povećanu incidenciju bolesti

povezanih s starenjem. Ova meta-analiza procijenila je prevalenciju i stopu incidencije Alzheimerove bolesti (AB) u Europi. Istraživanje je pokazalo veću prevalenciju i incidenciju AB-a kod žena, što se podudara s drugim istraživanjima koja izvješćuju o većem riziku od AB-a kod žena, posebno kod onih s nižim obrazovnim stupnjem. Studije provedene u Europi pokazale su da je dobnostandardizirana prevalencija AB-a bila niža kod pacijenata starijih od 65 godina (4,4%), dok se incidencija procjenjivala na 12,33 slučaja na 1000 osoba-godina, što je veća stopa nego što je pronađena u njihovom istraživanju. Također su prikazali rezultate za Kinu, Japan te Južnu Koreju gdje ima sve više starijeg stanovništva koje je podložnije obolijevanju od Alzheimerove bolesti te je i prevalencija u starijoj životnoj dobi veća. Sjedinjene Američke Države uspoređuju s europskim stanovništvom zbog sličnijih životnih uvjeta.

#### **1.2.4.2. Patogeneza i patofiziologija**

##### **1.2.4.2.1. Kolinergična hipoteza**

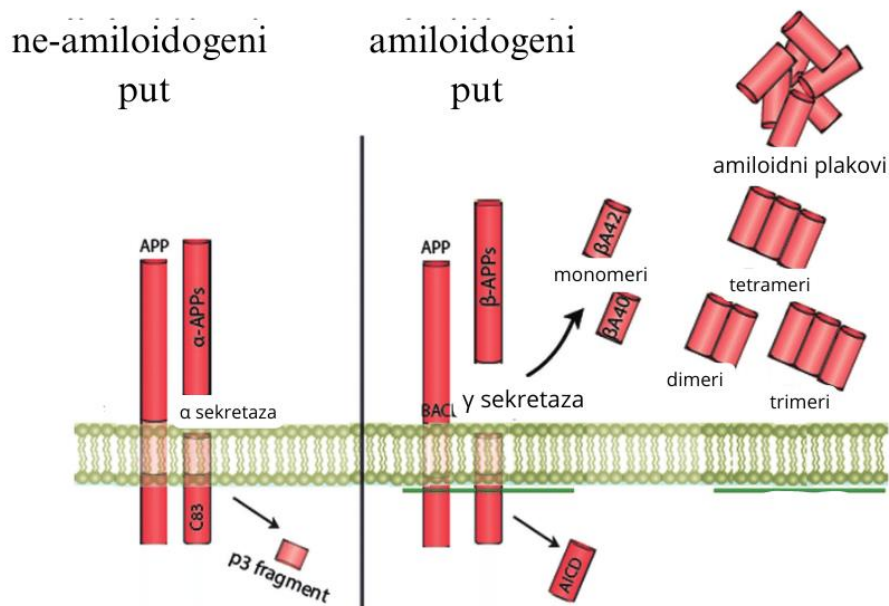
Kolinergičku hipotezu su 1976. godine predložili Peter Davies i A. J. F. Maloney. Oni su proučavali i uspoređivali aktivnosti ključnih enzima uključenih u sintezu neurotransmitera, uključujući acetilkolin,  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu, dopamin, noradrenalin i 5-hidroksitriptamin, u 20 regija mozga osoba s Alzheimerovom bolešću i kontrolnih mozgova. Aktivnost kolin-acetiltransferaze u mozgovima osoba s AD bila je znatno smanjena u amigdali, hipokampusu i korteksu, gdje je koncentracija acetilkolina na sinapsama bila smanjena. Aktivnosti dekarboksilaze glutaminske kiseline, tirozinske hidroksilaze, aromatična dekarboksilaze, dopamin- $\beta$ -hidroksilaze i monoaminoksidaze u svim proučavanim područjima mozga osoba s Alzheimerom bile su unutar normalnog raspona. Kolin-acetiltransferaza je ključni enzim u sintezi acetilkolina, a za svoju katalitičku aktivnost zahtijeva ove supstrate: kolin, acetyl-CoA i adenozin trifosfat (ATP). Ovo je bio prvi put da je koncept Alzheimerove bolesti zabilježen kao neuspjeh kolinergičkog sustava. Ovo otkriće je također prijavljeno i kod drugih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, poput Parkinsonove bolesti i depresije.

#### 1.2.4.2.2. Hipoteza amiloidne kaskade

Hipoteza o amiloidu (poznata i kao hipoteza amiloidne kaskade, hipoteza A $\beta$  itd.) glavna je teorija o patogenezi Alzheimerove bolesti već više od 25 godina. Kod zdravih osoba A $\beta$  se izdvaja iz APP-a pomoću  $\alpha$  i  $\gamma$ -sekretaza (Kametani i Hasegawa, 2018). Amiloidni prekursorski protein (APP) je transmembranski glikoprotein tipa I koji sadrži 695 – 770 aminokiselina. Njegova abnormalna proteolitička obrada dovodi do stvaranja A $\beta$  (Sahab Uddin i sur., 2020). A $\beta$  se oslobađa izvan stanice gdje se brzo razgrađuje ili uklanja. Međutim, kod starijih osoba ili u patološkim uvjetima, metabolička sposobnost razgradnje A $\beta$  je smanjena te se A $\beta$  peptidi mogu akumulirati. A $\beta$ 40 i A $\beta$ 42 (hidrofobniji od A $\beta$ 40), koji sadrže 40 i 42 aminokiselinska ostatka, glavni su sastojci akumuliranog A $\beta$ . Povećanje razine A $\beta$ 42 ili povećanje omjera A $\beta$ 42 potiče formiranje A $\beta$  amiloidnih fibrila, a akumulirani A $\beta$  amiloidni fibrili stvaraju plakove, uzrokujući neurotoksičnost što dovodi do smrti neurona i neurodegeneracije (Kametani i Hasegawa, 2018). Taloženje A $\beta$  povezano je s neravnotežom između njegove proizvodnje i uklanjanja (Duyckaerts i sur., 2009).

APP se metabolički obrađuje na dva različita načina, odnosno neamiloidogenim i amiloidogenim putovima kako je prikazano na slici 2. (de Paula i sur., 2009). U neamiloidogenim putanjama APP se cijepa s pomoću  $\alpha$  i  $\gamma$ -sekretaza. Poznato je da je  $\alpha$ -sekretaza metaloproteaza koja je lokalizirana u Golgijevom kompleksu i staničnoj membrani. Ova  $\alpha$ -sekretaza može cijepati APP na ostatku Leu688, koji se nalazi u sredini A $\beta$  domene.  $\alpha$ -sekretaza uzrokuje cijepanje APP-a, što dovodi do stvaranja topljivog APP alfa (sAPP $\alpha$ ) i C-terminalnog fragmenta 83 (CTF83) vezanog za staničnu membranu. Nastali CTF83 cijepa  $\gamma$ -sekretaza kako bi se proizveli fragmenti naziva APP unutarstanična domenu (AICD) i mali p3 fragment (Sahab Uddin i sur., 2020). Taj p3 fragment ne pokazuje tendenciju nakupljanja i stvaranja plakova (Malnar i sur., 2009).

Alternativno, APP se može razgraditi s pomoću  $\beta$ -sekretaze oslobađajući manji N-terminalni fragment (sAPP $\beta$ ) i C-terminalni fragment (C99) koji proizvodi potpune  $\beta$ -amiloidne peptide (A $\beta$ ) nakon sljedećeg cijepanja s pomoću  $\gamma$ -sekretaze (de Paula i sur., 2009).



Slika 2. Prikaz amiloidogene i neamiloidogene putanje obrade amiloidnog prekursorškog proteina.

A $\beta$  peptidi nastaju obradom APP-a kroz amiloidogenu putanju, koja uključuje  $\beta$ -sekretazu (BACE1) i  $\gamma$ -sekretazni kompleks. Proizvodnja A $\beta$  je ukinuta kada se APP obrađuje kroz neamiloidogenu putanju koja uključuje  $\alpha$ -sekretazne i  $\gamma$ -sekretazne komplekse (Del Prete i sur., 2014), preuzeto i prilagođeno prema Hernandez Zimbron i Rivas-Arancibia, 2014

#### 1.2.4.2.3. Tau protein hipoteza

Drugi tipični morfološki simptom Alzheimerove bolesti su neurofibrilarni čvorovi (eng. *neurofibrillary tangles*, NFT) prikazani na slici 3, koji se formiraju u citoplazmi neurona i sastavljeni su uglavnom od hiperfosforiliranog tau proteina (Garbuz i sur., 2021).

Tau je bio jedan od prvih mikrotubulom povezanih proteina (MAP) koji je proučavan, a nazvao ga je tako znanstvenik Kirschner kada je njegov tim tražio čimbenike koji potiču samoorganizaciju tubulina u mikrotubule (stoga Tau = protein koji veže tubulin). Ovo je pokrenulo liniju istraživanja usmjerenu na staničnu biološku ulogu Tau proteina kao stabilizatora mikrotubula u neuronima i drugim stanicama, s važnim ulogama u staničnoj diferencijaciji i polarizaciji (Mandelkew E. M i Mandelkew E., 2012). Do ranih 1990-ih bilo

je jasno da je Tau protein glavni sastojak uparenih spiralnih filamenata i da su sastavljeni od svih šest izoformi proteina, svaka u punoj duljini i hiperfosforilirana (Goedert i sur., 2006). Ako je tau protein prekomjerno fosforiliran (hiperfosforiliran), odvaja se od mikrotubula, što rezultira destabilizacijom i poremećajem aksonske morfologije i dinamičke transportne funkcije (Nam i sur., 2020).

Normalna razina fosforilacije tau proteina posljedica je dinamičke regulacije tau kinaza i tau fosfataza. Brojna istraživanja u posljednjem desetljeću identificirala su glavne tau kinaze i fosfataze u mozgu, primjerice glikogen sintaza kinaza-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), ciklin-ovisna kinaza 5 (CDK5), cAMP-ovisna protein kinaza (PKA), protein fosfataza 2A (PP2A). Abnormalno hiperfosforilirani tau ne samo da gubi svoju biološku aktivnost i disocira se od mikrotubula, već također potiče njegovu polimerizaciju. Topljivi abnormalni tau i/ili njegovi oligomeri su toksični za neurone i dovode do njihove smrti (Gong i Iqbal, 2008).

Mehanizmi koji su uključeni u hiperfosforilaciju tau proteina mogu se opisati na dva načina:

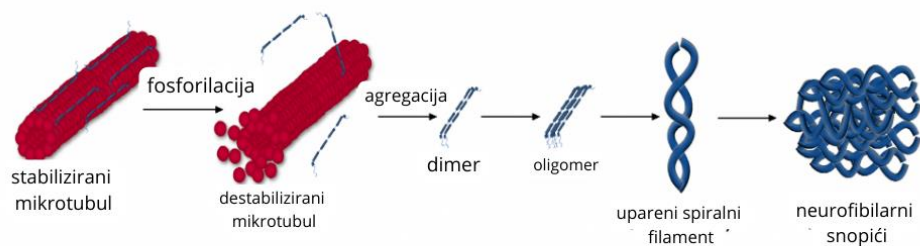
a) Izravni događaji:

- Povećanje ili abnormalna aktivacija tau kinaza
- Smanjenje fosfataza
- Mutacije u genima povezanim s tau proteinom
- Kovalentne modifikacije tau proteina.

b) Neizravni događaji:

- Toksičnost posredovana A $\beta$  peptidima
- Oksidativni stres
- Upalni procesi.

Ovi mehanizmi mogu djelovati pojedinačno ili u kombinaciji kako bi potaknuli hiperfosforilaciju tau proteina (Ballatore i sur., 2007).



Slika 3. Agregacija tau proteina, preuzeto i prilagođeno s [stressmarq.com](https://www.stressmarq.com)

### 1.2.4.3. Rizični faktori

Rizik od demencije/Alzheimerove bolesti se smanjuje bez bilo kakve etiološke terapije za Alzheimerovu bolest. Slična otkrića dogodila su se u prošlosti s drugim kroničnim bolestima, npr. tuberkulozom ili infarktom miokarda. Pretpostavlja se da su bolji životni uvjeti, način života i smanjenje okolišnih čimbenika rizika (eng. *risk factors*) u novim kohortama uzrok tome (Barmejo Pareja, del Ser, 2024).

Tijekom proteklih nekoliko godina akumulirali su se dokazi iz studija i pokazali nekoliko potencijalno izmjenjivih čimbenika rizika (Zhang i sur., 2021). Na temelju epidemioloških studija, neurovizualizacije i istraživanja neuropatologije, postoje tri etiološke hipoteze razvoja s umjerenim ili jakim dokazima: genetička, vaskularna i psihosocijalna hipoteza (Povova i sur., 2012).

#### 1.2.4.3.1. Genetička hipoteza

U genetičku hipotezu možemo svrstati dvije vrste gena: geni uključeni u nasljedni oblik i geni uključeni u sporadični oblik (Piaceri i sur., 2013). Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti prenosi se autosomno dominantno, a prvi simptomi se obično javljaju prije 65. godine života. Zbog toga se ovaj tip bolesti naziva rani oblik Alzheimerove bolesti (engl. *early-onset Alzheimer's disease*, EOAD). Mutacije u genu za prekursor amiloid- $\beta$  proteina (APP), koji se nalazi na kromosomu 21, bile su prve identificirane mutacije koje uzrokuju nasljedni oblik AB.

Međutim, mutacije u APP genu odgovorne su za nasljedni oblik AB u samo nekoliko obitelji. Većina slučajeva nasljednog oblika AB posljedica je mutacija u genima za presenilin 1 (PS1) i presenilin 2 (PS2). Obitelji s nasljednim oblikom AB su vrlo rijetke, a prevalencija ovog oblika bolesti je manja od 0.1%. Otkriće mutacija u genima APP, PS1 i PS2 značajno je doprinijelo razumijevanju molekularnog mehanizma Alzheimerove bolesti. Zanimljivo je da više od 200 otkrivenih mutacija u ovim genima ima isti učinak na povećanje omjera peptida A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, što ukazuje na jedinstven mehanizam razvoja ovog oblika AB (Malnar i sur., 2009).

Oko 95% svih slučajeva Alzheimerove bolesti smatra se sporadičnim oblicima bolesti. Više od 60% tih sporadičnih slučajeva nije povezano s APOE genom, što sugerira da drugi genetski i okolišni faktori također mogu imati ulogu u nastanku bolesti (Piaceri i sur., 2013). Svi slučajevi sporadične Alzheimerove bolesti praćeni su karakterističnim patološkim procesom izmjene tau proteina, ali taj proces traje znatno duže od klinički prepoznatljive faze bolesti. Nakupljanje se odvija od početka do završne faze Alzheimerove bolesti i nije poznato da prolazi kroz remisiju (Braak i Del Tredici, 2013). Iako se ovaj oblik Alzheimerove bolesti (AB) naziva sporadičnim, novija genetska istraživanja sugeriraju da nije potpuno sporadičan. Nastaje zbog kombinacije nekoliko gena i čimbenika rizika, što ukazuje na genetsku predispoziciju. Jedini sigurno utvrđeni rizični faktor za sporadični oblik AB je polimorfizam  $\epsilon$ 4 apolipoproteina E (APOE). Ovaj polimorfizam je prisutan u 15% zdrave populacije, ali u 65% oboljelih od AB. Heterozigoti za  $\epsilon$ 4 alel imaju tri puta veći rizik, dok homozigoti imaju 15 puta veći rizik. Alel APOE4 također ubrzava pojavu simptoma za oko deset godina po kopiji alela. Iako mehanizmi djelovanja APOE proteina nisu potpuno razjašnjeni, poznato je da APOE4 manje učinkovito prenosi kolesterol i potiče nakupljanje amiloid- $\beta$  peptida. Polimorfizam APOE4 je rizični faktor za AB i kardiovaskularne bolesti, ali ne i njihov uzrok (Malnar i sur., 2009).

#### **1.2.4.3.2. Vaskularna hipoteza**

Vaskularni faktori rizika poput pušenja, pretilosti i visokih razina ukupnog kolesterola, zajedno s vaskularnim bolestima poput hipertenzije, dijabetesa i asimptomatskog cerebralnog infarkta, povezani su s većim rizikom od demencije, uključujući Alzheimerovu bolest (Povova, 2012).

Pušenje je faktor rizika za mnoge bolesti, dok je specifičan učinak na mozak nejasan (Armstrong, 2019). Zloupotreba alkohola uzrokuje alkoholnu demenciju, dok teški konzumenti alkohola, osobito nositelji alela APOE4, imaju veći rizik od demencije i Alzheimerove bolesti. Umjerena konzumacija alkohola smanjuje rizik (Povova i sur., 2012).

U *Framingham Offspring* studiji zabilježeno je značajno povećanje rizika od Alzheimerove bolesti kod osoba s visokim sistoličkim tlakom u srednjem i kasnom životu. Smanjenje sistoličkog tlaka od srednjeg do kasnog života također je povećalo rizik od Alzheimerove bolesti. Velika varijabilnost krvnog tlaka povezana je s više od dvostrukog rizika. Liječenje antihipertenzivima smanjuje rizik te dugotrajna primjena ovih lijekova može imati zaštitne učinke na kognitivne funkcije (Zhang, 2021). Terapija antihipertenzivima može štiti od demencije odgađajući aterosklerotski proces, smanjujući broj aterosklerotskih lezija i poboljšavajući cerebralnu perfuziju (Povova i sur., 2012).

Važno je napomenuti da hiperkolesterolemija može narušiti integritet krvno-moždane barijere, povećati taloženje A $\beta$  i uzrokovati neuroinflamaciju, što može pogoršati razvoj AD (Zhang i sur., 2021). Eksperimentalne studije sugeriraju da statini mogu smanjiti proizvodnju beta-amiloida kako *in vitro* tako i *in vivo*. Statini također imaju različite druge učinke koji mogu biti korisni za središnji živčani sustav i time smanjiti rizik od Alzheimerove bolesti (Povova i sur., 2012).

#### **1.2.4.3.3. Psihosocijalna hipoteza**

Sustavni pregled je pokazao da psihosocijalni čimbenici i aktivan način života kroz cijeli život mogu smanjiti rizik od demencija. To uključuje obrazovanje i socijalno-ekonomski status, socijalni kontakt i socijalno uključivanje, tjelesnu i mentalnu aktivnost (Povova i sur., 2012).

#### **DOB**

Dob je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za kognitivno propadanje te Alzheimerovu bolest. Prevalencija Alzheimerove bolesti raste na procijenjenih 19% kod osoba u dobi od 75 do 84 godine, a na 30-35%, možda čak do 50%, kod osoba starijih od 85 godina. (Armstrong, 2019).



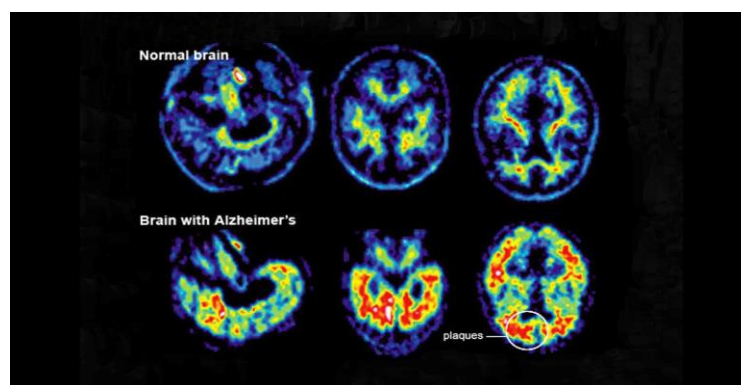
Znanstvenici uče kako promjene u mozgu povezane s dobi mogu oštetiti neurone i utjecati na druge vrste moždanih stanica kako bi doprinijele oštećenju u Alzheimerovoj bolesti. Te promjene povezane s dobi uključuju atrofiju određenih dijelova mozga, upalu, vaskularno oštećenje, proizvodnju slobodnih radikala te gubitak proizvodnje energije unutar stanica. (nia.nih.gov)

Dva dodatna patološka procesa povezana s dobi mogu biti uključena u Alzheimerovu bolest. Prvo, razgradnja mijelina i bijelih tvarnih vlakana. Drugo, gubitak stanica javlja se u jezgrama moždanog debla koje inače omogućavaju unos noradrenalina u korteks i potiče mikroglije da suzbiju proizvodnju A $\beta$ . NFT se rano pojavljuju kao rezultat starenja, blago kognitivnog oštećenja i u Alzheimerovoj bolesti. Gubitak stanica stoga može potaknuti oštećenje krvno-moždane barijere. (Armstrong, 2019)

#### 1.2.4.4. Dijagnostika pacijenta s Alzheimerovom bolesti

Suvremene metode kliničkog ispitivanja pacijenata s AB-om značajno su poboljšale mogućnost pravovremenog postavljanja dijagnoze. Iako se ranije smatralo da se dijagnoza AB-a može potvrditi samo post mortem, današnje dijagnostičke smjernice omogućavaju precizno dijagnosticiranje kod pacijenata s više od 90% točnosti i osjetljivosti. Moderna klinička praksa obuhvaća niz različitih kliničkih i dijagnostičkih postupaka, kao što su anamneza, neurološki status, neurokognitivni status, laboratorijski nalazi, neuroslikovni prikazi, genske analize... (Borovečki, 2019).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) koristi se za vizualizaciju cerebralnog metabolizma glukoze koji se povećava s regionalnom sinaptičkom aktivnošću i smanjuje sa sinaptičkom disfunkcijom ili neuralnom degeneracijom. Kao funkcionalni marker za snimanje, PET je koristan za rano ili diferencijalno dijagnosticiranje demencije (Kato i sur., 2016).



Slika 4. PET sken usporedba zdravog pacijenta te pacijenta oboljelog od Alzheimerove bolesti

(preuzeto i prilagođeno s [healthline.com](https://www.healthline.com))

Klinička evaluacija demencije se oslanja na razne testove probira, međutim zlatni standard ne postoji. Mini-mental test, koji je vjerojatno najprimjenjiviji alat za probir demencije u cijelom svijetu, kritiziran je zbog nedostatka osjetljivosti i zbog ovisnosti o dobi i stupnju obrazovanja (Shivamurthy i sur., 2015). Test crtanja sata (CDT) jednostavan je neuropsihometrijski instrument koji se lako može primijeniti za procjenu nekih kognitivnih funkcija (Arahamian i sur., 2009). Montrealska kognitivna procjena, engl. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) je jednostavan, samostalan alat za kognitivno testiranje s vrhunskom osjetljivošću. Obuhvaća važne kognitivne domene, može se provesti u roku od 10 minuta i stane na jednu stranicu. Štoviše, podatci pokazuju da ima izvrsnu pouzdanost pri ponovljenim testiranjima te pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za blagi kognitivni poremećaj i Alzheimerovu bolest (Nasreddine, 2005).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Alzheimerova bolest, progresivno neurodegenerativno stanje koje utječe na kognitivne funkcije, predstavlja izazov za suvremenu medicinu i društvo zbog svoje složenosti i raširenosti.

Trenutno dostupni terapijski pristupi uključuju lijekove koji ciljaju simptome bolesti, poput inhibitora acetilkolinesteraze i antagonista NMDA receptora. Međutim, s obzirom na potrebu za dugotrajnim, učinkovitijim rješenjima, istraživački napori su usmjereni na razvoj novih terapija koje bi mogle usporiti ili čak zaustaviti progresiju bolesti. Lijekovi u fazama istraživanja obuhvaćaju razne nove pristupe i kombinacije liječenja.

Razumijevanje trenutnog stanja terapije i perspektiva novih terapijskih opcija ključni su za daljnji napredak u borbi protiv Alzheimerove bolesti i poboljšanje kvalitete života oboljelih i njihovih obitelji.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati trenutne mogućnosti u terapiji Alzheimerove bolesti te vidjeti koji su potencijalni novi lijekovi koje u budućnosti očekujemo za liječenje ove bolesti.

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu korištena je stručna literatura iz područja farmakologije, neurologije, psihologije i patofiziologije kao i stručni članci vezani za temu liječenja Alzheimerove bolesti. Literatura je pretraživana od općih prema usko specijaliziranim temama u bibliografskim bazama Scopus, Web of Science, PubMed, Hrčak, Science Direct, Cochrane Library, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode (EMA), FDA (eng. U.S. Food And Drug Administration), i drugi, a pretraživane su ključne riječi: *alzheimer, dementia, amiloid beta, tau, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, clinical trials donepezil, clinical trials rivastigmine, clinical trials galantamine, clinical trials memantine, natural nootropics, clinical trials phase III alzheimer, new therapies alzheimer*

Ovaj rad prikazuje složenost bolesti te trenutno dostupnu terapiju i njezino djelovanje na pojedinca te razvitak bolesti. S obzirom da je bolest jako raširena i komplicirana, zahtjeva velike izazove i potrebu za razvojem novih lijekova. U ovom radu su prikazani neki od njih koji su se najviše istakli kao potencijal u budućnosti.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

U liječenju se koriste lijekovi protiv demencije, ali samo za simptomatsko i potporno liječenje uz druge vrste lijekova kao što su antipsihotici, antidepresivi ili anksiolitici (Vitezić i Mimica, 2014)

Trenutno se klinički lijekovi za liječenje dijele u dvije glavne kategorije: inhibitore acetilkolinesteraze (AChEI), predstavljene donepezilom, i antagoniste NMDA (N-metil-D-asparaginske kiseline) receptora, predstavljene memantinom. Kao regulatori neurotransmitera, ovi lijekovi mogu samo kratkoročno ublažiti simptome, ali ne mogu usporiti napredovanje Alzheimerove bolesti. Nedavni neuspjesi i ograničen napredak terapija u kliničkim ispitivanjima faze III sugeriraju da je vrijeme za razmatranje alternativnih strategija za liječenje bolesti (Liu i sur., 2019). Razvoj inhibitora acetilkolinesteraze (AChEI) temelji se na kolinergičkoj hipotezi, najstarijoj od hipoteza o Alzheimerovoj bolesti zabilježenih u literaturi (Tumiatti, 2010). Postoji značajno smanjenje acetilkolina u frontalnom korteksu i hipokampusu, područjima koja su snažno povezana s pamćenjem i kognicijom. Unatoč gubitku kolinergičnih neurona, postsinaptički kolinergički receptori ostaju relativno netaknuti kod Alzheimerove bolesti (Barner i Gray, 1998). Po smjernicama Nacionalnog instituta za zdravstvo i kliničku izvrsnost ( NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence* ) za blagi i umjereni oblik bolesti, preporučuje se primjena inhibitora acetikolinesteraze prema preporuci specijalista uz praćenje svakih 6 mjeseci. Primjena tih lijekova produljuje razdoblje do potrebnog bolničkog promatranja te čini terapiju i ekonomski prihvatljivijom. Memantin se preporučuje u 2 indikacije. Prva bi bila umjereni oblik bolesti kod bolesnika koji ne podnose ili s kontraindikacijom za primjenu acetilkolinesteraznih inhibitora, a drugi slučaj je teži oblik bolesti. Doza održavanja može se koristiti sve dok postoji korist za pacijenta. Terapija se prekida kad više nema dokaza o terapijskom učinku (Vitezić i Mimica, 2014).

### 4.1. Inhibitori acetilkolinesteraze

Acetilkolin (ACh) je brzo djelujući neurotransmitter na neuromuskularnoj spojnici i u autonomnim ganglijima (Picciotto, 2012) koji omogućava prenošenje živčanog impulsa vezanjem na nikotinske i muskarinske receptore na postsinaptičkoj membrani stanica (Zorc, 2001). Pokazalo se da kolinergički sustav ima ulogu u procesu učenja te da je acetilkolin uključen u dohvaćanje memorije (Ferreira-Vieira i sur., 2016). Sprječavanjem metabolizma acetilkolina, koncentracija acetilkolina se povećava u sinapsama mozga, što omogućuje

povećanu stimulaciju muskarinskih receptora (Barner i Gray,1998). Acetilkinesteraza je serinska hidrolaza (Maelliecke, 1991) koji se nalazi prvenstveno u sinaptičkoj pukotini. Acetilkinesterazu izlučuje mišić, a ostaje pričvršćena na njega putem kolagena vezanog za bazalnu laminu. Molekule acetilkolina (ACh) koje se odmah ne vežu za receptor ili one koje se oslobode nakon reakcije s receptorom hidroliziraju se gotovo trenutno (u manje od 1 milisekunde) pomoću acetilkolinesteraze. Otprilike 50% oslobođenog ACh hidrolizira se u kolin i acetat prije nego što stigne do receptora. Kolin koji nastaje, ulazi natrag u završetak živčanog vlakna i ponovno se koristi za stvaranje novog acetilkolina (ACh). Dakle, živčani završetak reciklira kolin za sintezu novih molekula acetilkolina (Bittner i Martyn, 2019).

ACh se hidrolitički razgrađuje u mozgu pomoću dva enzima, acetilkolinesteraze (AChE) i butirilkolinesteraze (BuChE). AChE selektivno hidrolizira ACh, dok BuChE hidrolizira druge kolin estere osim ACh. Uloga BuChE kod ljudi nije potpuno shvaćena, iako njezina inhibicija može pridonijeti učinkovitosti u liječenju Alzheimerove bolesti (Tsuno, 2009).

Dokazano je da su kolinergičke sinapse posebno pogođene ranom neurotoksičnošću A $\beta$  oligomera te da je gubitak sinapsi glavni pokazatelj kognitivnog oštećenja. Naime, deficit memorije i težina neuropatologije primijećeni kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću visoko su povezani s promjenama u sinaptičkom prijenosu u hipokampusu, posebno s promjenama u ekspresiji sinaptofizina, proteina presinaptičkih vezikula.

Gubitak kolinergičkih neurona iz jezgre basalis kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću je izrazit: od oko 500.000 u zdravih odraslih osoba do manje od 100.000 kod pacijenata s uznapredovalom Alzheimerovom bolešću.

Sve te kolinergičke promjene koje se događaju kod Alzheimerove bolesti usko su povezane s oslabljenom pažnjom i pamćenjem uočene kod pacijenata.

Molekularno modeliranje pokazalo je da acetilkolinesteraza interagira s A $\beta$  peptidom i potiče stvaranje amiloidnih fibrila. U ovom istraživanju, kinetičke analize otkrile su da je strukturni motiv u AChE (hidrofobna sekvenca od 35 aminokiselinskih ostataka) bio sposoban poticati stvaranje amiloida i njegovo uključivanje u rastuće A $\beta$  fibrile. (Ferreira-Vieira i sur., 2016) Prema tome, inhibitori acetilkolinesteraze inhibiraju razgradnju acetilkolina i tako povećavaju kolinergičku aktivnost (Zorc, 2001) .

Inhibitori acetilkolinesteraze (AChEI) mogu ublažiti kognitivno oštećenje kod pacijenata s AD inhibiranjem razgradnje acetilkolina. Stoga se AChEI koriste već više od 20 godina otkako je

FDA odobrila takrin, prvi lijek za liječenje AD-a, 1995. godine. Takrin je reverzibilni AChEI. Zbog njegove hepatotoksičnosti, broj propisivanja takrina je smanjen nakon uvođenja drugih AChEI, te je upotreba takrina uglavnom prekinuta. Druga generacija AChEI lijekova koji su trenutno široko korišteni uključuju donepezil, rivastigmin i galantamin. Ovi lijekovi pokazuju manje nuspojave i veću središnju selektivnost te poboljšavaju razinu kognicije kod pacijenata s blagom do umjerenom AD. Dnevna sposobnost i opća funkcija pacijenata liječenih rivastigminom i galantaminom su bolje nego kod onih liječenih donepezilom. Prema najnovijoj meta-analizi o učinkovitosti AChEI za liječenje kognitivnih simptoma demencije, AChEI imaju umjerene učinke na demenciju kod AD, ali taj učinak nije kontinuiran.

Zaključno, trenutni klinički lijekovi koji se koriste za liječenje AD poboljšavaju kvalitetu života pacijenata s AD, ali nemaju značajan učinak na pojavu ili napredovanje AD-a. U 2012. godini, Francuski farmakoekonomski odbor procijenio je medicinsku korist ovih lijekova i smanjio svoju ocjenu medicinske koristi koju pružaju AChEI u AD-u s "velike" na "nisku" (Liu i sur, 2019).

#### **4.1.1. Takrin**

Takrin, inhibitor kolinesteraze, prvi je lijek koji je dobio odobrenje Agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje Alzheimerove bolesti. Iako su ergoloidni mezilati (npr. Hydergine) godinama korišteni za liječenje kognitivnog propadanja u kasnijoj dobi, njihovi učinci nisu specifični i nisu bili podvrgnuti rigoroznim metodološkim standardima. Zbog smanjenog broja funkcionalnih kolinergičkih neurona u bolesnika s Alzheimerovom bolešću, povećanje kolinergičke funkcije kroz inhibiciju kolinesteraze moglo bi poboljšati kognitivne funkcije. Takrin je postao prvi oralno primijenjeni inhibitor kolinesteraze koji je ozbiljno istražen u liječenju Alzheimerove bolesti (Crismon, 1994).

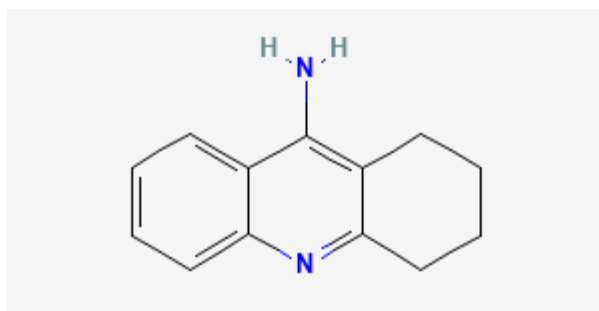
Priča o razvoju takrina počinje njegovom sintezom kao intravenskog antiseptika 1940. godine u Australiji. U 1970-ima, William Summers počeo je koristiti takrin za liječenje kome i delirija uzrokovanih predoziranjem. Temeljem istraživanja Petera Daviesa u Engleskoj, Summers je smatrao da bi takrin mogao imati primjenu u Alzheimerovoj bolesti. Godine 1981., Summers i suradnici dali su intravenski takrin pacijentima s Alzheimerovom bolešću i zabilježili mjerljivo poboljšanje. Njihov rad je izvijestio o tri protokola u jednoj studiji. Faza I bila je otvorena studija određivanja doze takrina i reakcije ispitanika. Doza je povećavana do maksimalne doze

prije toksičnosti, s optimalnim dozama od 25 mg tri puta dnevno do 50 mg četiri puta dnevno. Šest od 23 pacijenta nije reagiralo jer nisu imali Alzheimerovu bolest. U fazi II, svaki je pacijent bio vlastita kontrola zbog progresivne prirode Alzheimerove bolesti. Faza je trajala tri tjedna, eliminirajući kratkotrajne placebo učinke. Od 15 pacijenata, 14 je pokazalo pozitivan učinak takrina. Faza III bila je dugoročna otvorena studija. Prosječno trajanje korištenja takrina kod četrnaest pacijenata bilo je 12,6 mjeseci. Ovo je bilo važno zbog potencijalne dugotrajne toksičnosti takrina. Dugotrajno promatranje omogućilo je uočavanje interakcija s drugim lijekovima (Summers, 2006).

Takrin se brzo apsorbira s bioraspoloživošću između 10% i 30%. Apsorpcija se može smanjiti do 40% kada se uzima s hranom. Oko 55% takrina veže se na proteine plazme. Klinički poluživot mu je 3-6 sati nakon pojedinačne oralne doze. Terapeutski raspon oralnog tacrina je širok, što zahtijeva individualizirano doziranje, a prosječni poluživot u zadnjoj fazi eliminacije je 2,5 sata (Mitra i sur., 2022). Terapija s takrinom bila je povezana s povišenjem aminotransferaza u serumu kod gotovo polovice pacijenata. Ta povišenja obično su se pojavila unutar 6 do 8 tjedana od početka terapije i brzo su se povukla nakon prekida terapije. Takrin ima nuspojave koje ograničavaju dozu, uključujući proljev, mučninu, povraćanje, nelagodu u trbuhu, vrtoglavicu, glavobolju, anksioznost, zamućen vid, suha usta i nesanicu, što su tipični simptomi kolinergičke stimulacije (LiverTox.). Takve nuspojave, uključujući povišenja jetrenih enzima ograničavaju titraciju do učinkovite doze takrina. U 30-tjednom ispitivanju s takrinom, više pacijenata koji su bili randomizirani u skupine s višim dozama (smatrane učinkovitim dozama) je napustilo studiju, uglavnom zbog povećanja jetrenih enzima ili nuspojava (Barner i Gray, 1998).

Zbog toksičnosti za jetru, takrin je povučen iz upotrebe u SAD-u 2013. godine. Uz to, ima nepovoljan profil ostalih nuspojava te nepraktičan režim doziranja. (Grden, Mimica, 2019) Od tada se koristi kao osnovni spoj i kombinira s brojnim ligandima za stvaranje liganda usmjerenih na više ciljeva ili lijekova za borbu protiv multifaktorskih aspekata Alzheimerove bolesti (Mitra i sur., 2022).





Slika 5. struktura takrina (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

#### 4.1.2. Donepezil

Donepezil je jedinstveni inhibitor acetilkolinesteraze piperidinske strukture, koji je specifično dizajniran za simptomatsko liječenje Alzheimerove bolesti. Donepezil je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, za razliku od butirilkolinesteraze, koja se u velikoj mjeri nalazi u perifernim tkivima. Ova karakteristika je predviđena da minimizira kolinergičke nuspojave, osobito one koje su gastrointestinalne prirode (npr. proljev, mučnina i povraćanje). Njegov dugi poluvijek od približno 70 sati omogućava doziranje jednom dnevno (Doody, 1999). Donepezil je povećao razine izvanstaničnog ACh u hipokampusu i korteksu štakora . Nakon primjene donepezila, 0.5 i 2.0 mg/kg potkožno (s.c.), razine ACh su nakon 30 minuta bile dvostruke, a nakon 1 sat 21 puta veće od kontrolne vrijednosti . Nakon primjene donepezila u dozi od 0.65 i 2 mg/kg intraperitonealno (i.p.), povećanje je bilo 4 i 12 puta veće, s vršnim učinkom unutar 1 sata . U tom pogledu donepezil je bio jači od takrina . Pri dozama od 0.5 i 2.0 mg/kg s.c., donepezil je povećao izvanstanične razine norepinefrina za 50% i 100%, redom. U korteksu štakora, donepezil u dozi od 2 mg/kg povećao je razine dopamina za 80%, ali nije imao učinka na razine serotonina. Važno pitanje za kliničku praksu s pacijentima oboljelim od Alzheimerove bolesti jest odlučiti trebaju li pacijenti s teškom Alzheimerovom bolesti biti liječeni donepezilom, s obzirom da je lijek indiciran samo za blagu do umjerenu Alzheimerovu bolest. Drugo praktično pitanje je kada prekinuti liječenje donepezilom. Liječenje treba prekinuti ako se stanje pacijenta nastavi pogoršavati tijekom početnih 3 do 6 mjeseci terapije, ili ako dođe do ubrzanog pogoršanja. Potreba za nastavkom liječenja može se procijeniti na temelju procjene stanja pacijenta tijekom kratkog razdoblja prekida liječenja (Shigeta i Homma, 2001).

Liječenje počinje dozom od 5 miligrama dnevno, a najveća preporučena dnevna doza ide do 10 miligrama. Doze više od 10 mg na dan nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima. Ne utječe

na klirens bubrega pa se može upotrijebiti i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. O primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nema podataka. Lijek se uzima peroralno, prije odlaska na spavanje. Citokromi CYP3A4 i CYP2D6 su uključeni u metabolizam donepezila pa inhibitori CYP3A4 (kao što su ketokonazol, kinidin, itrakonazol, eritromicin) i inhibitori CYP2D6 (fluoksetin npr.) mogu povećati koncentracije donepezila inhibirajući njegov metabolizam. Rifampicin, fenitoin, karbamazepin i na primjer alkohol mogu smanjiti koncentraciju donepezila. Savjetuje se oprez u kombinaciji s lijekovima koji također produljuju QT interval kao na primjer aritmici, antidepresivi, antipsihotici, antibiotici. Najčešće prijavljivane nuspojave su gastrointestinalne prirode kao što su dijareja, grčevi u mišićima, povraćanje, mučnina te umor, nesanica i glavobolja (halmed.hr).

#### **4.1.2.1. Mjerenje učinkovitosti**

Rane studije koje ocjenjuju učinkovitost lijekova za poboljšanje kognicije kod Alzheimerove bolesti teško je interpretirati zbog metodoloških nedostataka. To je navelo Američku agenciju za hranu i lijekove (Food and Drug Administration, FDA) da razvije standardne kriterije za provođenje studija s agensima za poboljšanje kognicije kod Alzheimerove bolesti. Klinička ispitivanja, koja se podnose kao dio prijave za novi lijek, moraju biti randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana i paralelno grupirana. Učinkovitost mora biti dokazana statistički značajnim poboljšanjem u Alzheimerovoj ljestvici procjene kognitivne podskale (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition Subscale, ADAS-cog) i globalnoj ljestvici procjene kliničara kao što je Kliničarev dojam o promjeni temeljen na intervjuu (Clinician's Interview – Based Impression of Change, CIBIC). Ostale ljestvice procjene kliničara koje su zamijenjene za CIBIC uključuju Kliničarev dojam o promjeni temeljen na intervjuu s unosom skrbnika (Clinician's Interview – Based Impression of Change with Caregiver Input, CIBIC-plus) i Globalni dojam o promjeni (Global Impression of Change, CGIC). Opće razumijevanje ovih procjena korisno je za interpretaciju rezultata kliničkih ispitivanja.

ADAS-cog je ljestvica s više stavki koja posebno mjeri stupanj kognitivnog oštećenja ispitujući odabrane elemente pamćenja, orijentacije, pažnje, zaključivanja, jezika i prakse (izvođenje radnje). ADAS-cog rezultati kreću se od 0 do 70, pri čemu viši rezultati označavaju veći stupanj kognitivnog oštećenja. Stariji odrasli bez demencije mogu postići rezultate od 0 ili 1. U

longitudinalnim studijama koje ispituju prirodni tijek Alzheimerove bolesti, prijavljeno je prosječno povećanje ADAS-cog rezultata od 7 do 11 bodova godišnje.

CIBIC-plus se temelji na procjeni kliničara u četiri glavna područja funkcioniranja: opće, kognitivno, ponašanje i aktivnosti svakodnevnog života. Kliničar intervjuira i pacijenta i njegovatelja. Pacijenti se ocjenjuju u smislu promjene u odnosu na početno stanje na ljestvici od 7 točaka koja se kreće od 1 (znatno poboljšano) do 4 (bez promjene) do 7 (znatno pogoršano). Poboljšanje na ljestvici CIBIC osigurava da liječenje proizvodi klinički značajnu promjenu u funkciji pacijenta.

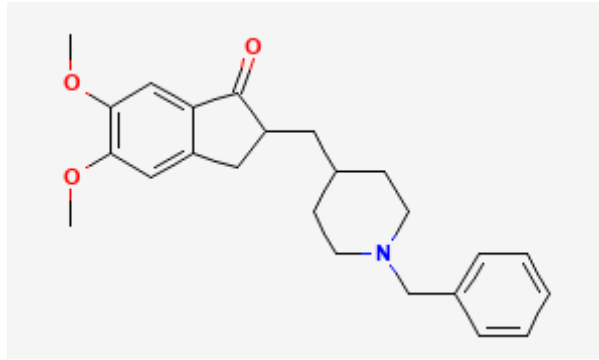
Pacijenti su morali zadovoljiti iduće standardne kriterije kako bi ih se smatralo da boluju od Alzheimerove bolesti: (1) Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (3. izdanje, revidirano), (2) rezultat Mini mentalnog testa (MMSE) između 10 i 26, te (3) klinička ocjena demencije s ocjenom 1 ili 2.

#### **4.1.2.2. Kliničke studije**

Studija faze II u rasponu doza pokazala je da je donepezil u dozi od 5 mg jednom dnevno tijekom 12 tjedana pružio značajna klinička poboljšanja u kognitivnoj funkciji kod pacijenata s blagom do umjereno teškom Alzheimerovom bolesti. Ova studija bila je multicentrična, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana studija u kojoj je sudjelovalo 161 pacijent, većinom bijele rase (96%), u dobi od 55 do 85 godina, koji su bili randomizirani u četiri terapijske skupine. Terapijske skupine su uključivale placebo ili donepezil (1, 3 ili 5 mg/dnevno) tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo 2-tjedno, jednostruko slijepo razdoblje ispiranja s placebom. Procjene su provedene na početku i u 1., 3., 6., 9., 12. i 14. tjednu (nakon 2 tjedna ispiranja) nakon početka liječenja. Pacijenti koji su primali donepezil 5 mg/dnevno pokazali su značajno poboljšanje u svojim ADAS-cog rezultatima u 3., 9. i 12. tjednu te nakon 2-tjednog ispiranja u usporedbi s placebom. Na temelju kliničke procjene, većina pacijenata u studiji nije pokazala promjenu u svom stanju tijekom 12-tjednog istraživanja. Jedno objašnjenje za ovaj nedostatak promjene je da većina pacijenata s Alzheimerovom bolešću vjerojatno neće pokazati kognitivni pad tijekom razdoblja od 12 tjedana. Stoga bi možda bilo potrebno duže razdoblje procjene kako bi se detektirala promjena na temelju ocjena kliničara. Ohrabrujući rezultati iz faze II ispitivanja potaknuli su završetak dvaju faza III randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo-kontroliranih studija trajanja 15 i 30 tjedana. Pacijenti su bili randomizirani kako bi primili placebo ili donepezil (5 ili 10 mg). U oba ispitivanja, grupa koja je primala 10 mg/dnevno započela je s dozom od 5 mg/dnevno te je zatim titrirana na 10

mg/dnevno nakon 7 dana. Učinkovitost je mjerena korištenjem ADAS-cog i CIBIC-plus ljestvica. Početni rezultati na ADAS-cog ljestvici kretali su se od 4 do 61 jedinica, s prosječnim od oko 26 jedinica. Pacijenti su imali dob između 50 i 94 godine (prosječno 73 godine); 62% bili su žene, a većina (95%) bijele rase. U 30-tjednom istraživanju, 473 pacijenta su randomizirana u tri terapijske skupine, placebo ili donepezil (5 ili 10 mg). Ispitivanje je bilo podijeljeno na fazu liječenja od 24 tjedna, nakon čega je slijedilo 6-tjedno jednostruko slijepo razdoblje ispiranja s placebo. Razlika između dvije aktivne terapijske skupine nije bila značajna. Učinci liječenja su nestali nakon 6-tjednog razdoblja ispiranja i obje skupine koje su primale donepezil bile su slične placebo. To sugerira da bolest nastavlja napredovati tijekom terapije lijekom i da donepezil ne mijenja temeljni proces bolesti. Približno 62% i 68% pacijenata koji su uzimali donepezil u dozi od 5 mg odnosno 10 mg, pokazali su barem nepromijenjen ili poboljšan rezultat na CIBIC-plus ljestvici u usporedbi s placebo (47%). Zbog progresivne prirode Alzheimerove bolesti, nedostatak promjene u kliničkom stanju tijekom razdoblja od 6 mjeseci također se može smatrati pozitivnim učinkom liječenja.

Učinkovitost tijekom razdoblja do 2 godine ispitana je kod pacijenata koji su završili 30-tjedno fazu III i nastavili u dugoročno otvoreno ispitivanje s donepezilom, počevši s dozom od 5 mg/dnevno i postupno povećavajući do 10 mg/dnevno. Tijekom prosječno 40 tjedana, pacijenti su održavani na razinama performansi boljim od njihovih početnih bazalnih rezultata. Rezultati ADAS-cog ljestvice prikupljeni tijekom više od 2 godine pokazuju da pacijenti liječeni donepezilom održavaju isti stupanj koristi kao na početku studije, što sugerira da dugoročna primjena donepezila može biti korisna. Ako se donese odluka o povećanju doze, preporučuje se održavanje pacijenta na dozi od 5 mg/dnevno najmanje 4-6 tjedana prije povećanja na 10 mg/dnevno kako bi se ublažile nuspojave. Kao što je već spomenuto, možda je prikladnije procijeniti klinički odgovor nakon dužeg trajanja liječenja. Ako nema promjene u odgovoru s višom dozom, pacijenti se održavaju na najnižoj učinkovitoj dozi (5 mg). Jedini način da se utvrdi nastavlja li pojedinac imati koristi je privremeno povući donepezil i promatrati promjene u kliničkom stanju tijekom sljedećih nekoliko mjeseci (Barner i Gray, 1998).



Slika 6. struktura donepezila (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

### 4.1.3. Rivastigmin

Rivastigmin, odobren inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze, koristi se za liječenje blage do umjerene Alzheimerove bolesti tako što povećava razine acetilkolina u sinapsama. Do 2015. godine, barem 13 dvostruko slijepih kliničkih studija učinkovitosti rivastigmina za Alzheimerovu bolest pokazalo je da je ovaj agens koristan za blagu do umjerenu Alzheimerovu bolest u usporedbi s placebom. Osim toga, rivastigmin je bio uključen u 137 studija registriranih u Nacionalnoj biblioteci medicine SAD-a, koje uključuju ne samo simptomatsko olakšanje za Alzheimerovu bolest, već i potencijalno liječenje postoperativnog delirija, amnestičnog blagog kognitivnog oštećenja, Downovog sindroma, ovisnosti o kokainu i amfetaminu te Parkinsonove bolesti, među ostalim. Iako je rivastigmin dvostruki inhibitor kolinesteraze, učinkovitije se veže za butirilkolinesterazu nego za acetilkolinesterazu. Neki su dokazi sugerirali da očuvanje razina ekstracelularnog acetilkolina inhibiranjem butirilkolinesteraze može igrati važnu ulogu u liječenju Alzheimerove bolesti. Međutim, pojavili su se dokazi koji sugeriraju da rivastigmin možda nije samo simptomatski ublažavajući nego može pružiti i aktivnost modifikacije bolesti (Ray i sur., 2020).

Inhibitori kolinesteraze pokazuju odnos između doze i farmakološkog odgovora, pri čemu veće doze lijeka koreliraju s većom inhibicijom enzima. U praksi je cilj postići veće doze. Incidencija nuspojava povezanih s oralnim inhibitorima kolinesteraze, posebno mučnine i povraćanja, također se povećava s većim dozama. Održavanje visokih terapijskih doza u kliničkoj praksi može biti komplicirano. Razvijen je i odobren rivastigminski flaster za liječenje. Za razliku od drugih inhibitora kolinesteraze koji su dostupni samo u oralnim formulacijama, razvijen je i odobren transdermalni flaster s rivastigminom za liječenje blage do umjerene Alzheimerove bolesti u mnogim zemljama diljem svijeta, uključujući SAD,

Latinsku Ameriku, Europu i Aziju. Farmakokinetički razlozi za flaster predlažu da može pružiti kliničku učinkovitost s povoljnijim profilom podnošljivosti, omogućujući jednostavno titriranje u jednom koraku do preporučene doze.

Izazovi s oralnom primjenom inhibitora: kada se lijek primjenjuje oralno, apsorbira se kroz gastrointestinalni trakt, a razina lijeka u plazmi brzo raste do svoje najviše razine ( $C_{max}$ ). Zatim razina lijeka u plazmi opada do sljedeće doze, kada je razina u plazmi najniža ( $C_{min}$ ). Između  $C_{max}$  i  $C_{min}$  nalazi se optimalni terapijski interval koji nudi najbolji omjer između učinkovitosti i potencijala za nuspojave. Idealni farmakokinetički profil za liječenje inhibitorom kolinesteraze bio bi stabilna isporuka lijeka, održavajući razinu u plazmi unutar tog intervala.

Transdermalni flaster s rivastigminom koristi moderni matrični dizajn. Ovaj dizajn kombinira lijek, antioksidanse, polimernu smjesu koja kontrolira brzinu isporuke lijeka i ljepilo od silikonske matrice kako bi se stvorio jedinstveni "polimerni matriks" sloj. To omogućava kontroliranu isporuku lijeka putem difuzije iz matriksa i omogućuje flasterima da ostanu mali, tanki i diskretni. Kao mala molekula koja je lipofilna i hidrofilna, rivastigmin je kemijski vrlo pogodan za transdermalnu isporuku. Svi transdermalni flasteri s rivastigminom sadrže veću količinu rivastigmina nego što će biti apsorbirano u krvotok. U jednoj studiji, prosječna količina rivastigmina apsorbirana iz flastera tijekom 24-satnog razdoblja primjene bila je približno 50% ukupne doze koja se nalazi u flasteru.

Acetilkolinesteraza ima izuzetno nisku koncentraciju u plazmi, zbog čega se njegova enzimsko aktivnost ne može mjeriti. Međutim, budući da je rivastigmin dvojni inhibitor, enzimsko aktivnost butirilkolinesteraze (BuChE) u plazmi može se koristiti kao pokazatelj inhibicije ciljnih enzima tijekom vremena. U farmakokinetičkoj studiji primijećeno je stalno smanjenje aktivnosti BuChE u plazmi nakon primjene flastera. Ciljana doza flastera od 9,5 mg/24 h pružila je maksimalnu inhibiciju nakon 12 sati i održavala je tu razinu do kraja 24-satnog razdoblja primjene. Nasuprot tome, kod primjene kapsula zabilježena su dva različita vršna pika u aktivnosti BuChE u plazmi.

Optimalna pozicija flastera treba omogućiti maksimalnu izloženost lijeku, biti lako dostupna i izbjeći probleme s adhezijom ili podnošljivošću. Razina izloženosti i  $C_{max}$  bili su najveći kada je flaster primijenjen na prsima, gornjem dijelu leđa i nadlaktici. Eritem je bio jedina vrsta kožne reakcije zabilježena tijekom studije i najmanje je vjerojatno da će se pojaviti kada se

flaster primijeni na nadlaktici, prsima i gornjem dijelu leđa. Flaster treba svakodnevno izmjenjivati između mjesta na desnoj i lijevoj strani tijela.

Transdermalna primjena rivastigmina zaobilazi metabolizam prve faze, čime se povećava sistemska bioraspoloživost lijeka. Posljedično, flaster s rivastigminom od 9,5 mg/24 h može pružiti usporedivu učinkovitost s najvišim dozama kapsula (12 mg/dan). Pacijenti koji se liječe flasterom započinju s učinkovitoj dozom uz poboljšanu gastrointestinalnu podnošljivost te se mogu titrirati u jednom koraku do preporučene terapijske doze (9,5 mg/24 h) nakon samo 4 tjedna. Transdermalna primjena obično nosi rizik dodatnih nuspojava koje nisu povezane s oralnom primjenom, poput iritacije kože na mjestu primjene i poremećaja sna (Kurz i Farlow, 2009).

Kao indikacije za liječenje rivastigminom se navode dvije: simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije te demencije kod bolesnika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću. Primjenjuje se dva puta dnevno, ujutro i navečer uz obrok. Početna doza je 1,5 mg dva puta na dan, a ako se ova doza dobro podnosi, može se povećati na 3 mg dva puta dnevno. Nadalje, doza se može povećati na 4,5 mg te 6 mg, također nastavno na tome ako se prethodna doza dobro podnosi nakon minimalno 2 tjedna liječenja tom dozom. Djelotvorna doza je 3 do 6 mg dva puta na dan sve dok za bolesnika postoji koristi od liječenja. Preporučena maksimalna dnevna doza je 6 mg dva puta dnevno. Bolesnike treba održavati na najvišoj dozi koju dobro podnose. Ako se nakon 3 mjeseca liječenja bolesnika dozom održavanja ne uoče povoljne promjene u brzini smanjivanja simptoma demencije, liječenje treba prekinuti. Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre ili bubrega nije potrebna prilagodba doze, no nužno je pratiti preporuke o doziranju radi titriranja prema individualnoj podnošljivosti. Reakcije na mjestu primjene su blage i mogu se primijetiti nakon korištenja transdermalnog flastera. Njegova primjena može dovesti do alergijskog kontaktnog dermatitisa. Bolesnike kod kojih se razviju reakcije na mjestu primjene koje ukazuju na kontaktni dermatitis, treba prebaciti na liječenje oralnim rivastigminom nakon negativnog testa na alergiju. Nuspojave gastrointestinalne prirode mogu se pojaviti u početku liječenja i/ili kod povećanja doze. Ako se javljaju simptomi dehidracije zbog dugotrajnog povraćanja ili proljeva, dodatno se nadoknađuje tekućina. Tijekom liječenja potrebno je pratiti tjelesnu težinu jer može doći do gubitka. Rivastigmin može uzrokovati bradikardiju koja je opasnost kod bolesnika s rizičnim čimbenicima. Od ostalih češćih nuspojava kod oralne primjene navode se agitacija, konfuzija, anksioznost, omaglica, glavobolja, umor i malaksalost. Kod primjene flastera zabilježene su delirij, pireksija, smanjeni apetit, inkontinencija mokraće, eritem, urtikarija.

Posebno treba paziti na uzimanje lijeka kod bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili bolest pluća te aktivne želučane ili duodenalne ulkuse. Lijek može pogoršati ili inducirati ekstrapiramidalne simptome kao što su bradikinezija, diskinezija, neuobičajen hod, tremor. Učinci rivastigmina na plodost, trudnoću ili dojenje nisu poznati (halmed.hr). Njegova eliminacija, koja je uglavnom bubrežna, završava se otprilike 24 sata nakon primjene. Relevantne farmakokinetičke interakcije između lijekova su malo vjerojatne jer se slabo veže za proteine i ne metabolizira se putem jetrenog CYP sustava, kao donepezil i galantamin (Annicchiarico i sur., 2007). Koncentracija rivastigmina u cerebrospinalnoj tekućini brzo opada, a lijek se brzo eliminira s poluvremenom eliminacije od 0,31–0,95 sati. Nisu zabilježene interakcije između rivastigmina i digoksina, varfarina, diazepama ili fluoksetina. Analiza kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje nuspojava u odnosu na placebo kod pacijenata koji su uzimali antianginalne lijekove, antacide, antihipertenzivne lijekove, blokatore kalcijevih kanala, estrogene, antihistaminike i benzodiazepine. S obzirom na to da rivastigmin ima relativno nisku sposobnost vezivanja za proteine, potencijal za značajne interakcije s drugim lijekovima je minimalan, što je važna karakteristika za lijek namijenjen starijim osobama koje obično uzimaju mnogo različitih lijekova za istodobne bolesti (Onor i sur., 2007).

#### **4.1.3.1. Kliničke studije**

Učinkovitost rivastigmina u simptomatskom liječenju pacijenata s blagim do umjerenim Alzheimerovim bolestima dokazana je u nekoliko velikih, 6-mjesečnih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja. Četiri kontrolirane dvostruko slijepa studije u usporedbi s placebom provedene su tijekom trajanja liječenja u rasponu od 13 do 26 tjedana. Sudionici uključeni u sve studije klasificirani su kao osobe s vjerojatnim Alzheimerovom bolešću blage do umjerene težine. Sve studije imale su tri skupine liječenja, uspoređujući različite doze rivastigmina s placebom. Dva ispitivanja imala su skupine s dozama od 1–4 i 6–12 mg/dan (studije s fleksibilnom dozom), dok je jedno ispitivanje imalo doze od 4 i 6 mg/dan. Do kraja praćenja, prosječne doze bile su slične u dvije studije s fleksibilnim dozama: 3,7 i 10,4 mg/dan za dvije skupine u jednoj i 3,5 i 9,7 mg/dan u dvije skupine u drugoj. Preostala studija uspoređivala je učinke režima dva puta dnevno s režimom tri puta dnevno, dajući prosječne doze od 9,6 i 10,1 mg/dan. Sve su studije bile multicentrične, s ukupnim veličinama uzorka od 114 do 725 sudionika. Studije su pokazale statistički značajnu razliku između lijeka i placeba na neuropsihološkim skalama, globalnom kliničkom stanju ocijenjenom od strane kliničara i svakodnevnim aktivnostima.



Pacijenti koji su uzimali rivastigmin dvaput dnevno značajno su se više poboljšali u procjeni globalnog funkcioniranja prema CIBIC-plus nego oni koji su uzimali placebo. Veličina učinka bila je velika: 57% ispitanika u skupini koja je uzimala rivastigmin dvaput dnevno u usporedbi s 16% u placebo skupini. ADAS-cog rezultati također su se poboljšali kod pacijenata koji su primali rivastigmin dvaput dnevno u usporedbi s placebom. Ova mjera korištena je za primarnu usporedbu između tretirane skupine i modelom temeljene predikcije u istraživanju. Znatno više pacijenata u skupini s višom dozom pokazalo je poboljšanje od 4 boda ili više u usporedbi s onima u placebo skupini (24% naspram 16%). Globalno funkcioniranje, ocijenjeno prema CIBIC-plus skali, značajno se poboljšalo među onima u skupini s višom dozom u usporedbi s onima koji su uzimali placebo, a značajno više pacijenata u skupini s višom dozom pokazalo je poboljšanje nego u placebo skupini (37% naspram 20%). Prosječni rezultati na skali progresivnog pogoršanja poboljšali su se u odnosu na početno stanje kod pacijenata u skupini s višom dozom, ali su pali u placebo skupini. Prvih 26 tjedana pacijenti su primali placebo ili rivastigmin. Svi pacijenti su potom imali pravo primiti rivastigmin još 26 tjedana. Na ADAS-cog skali, postojala je značajna razlika u liječenju od 5,7 bodova za pacijente koji su ostali na rivastigminu 52 tjedna u usporedbi s projekcijskim pogoršanjem ako bi ostali "neliječeni", izračunato korištenjem statističkog modela. Osim toga, pacijenti koji su prvih 26 tjedana primali placebo, a potom prešli na rivastigmin za tjedne 27–52, nisu "nadoknadili" one koji su od početka ispitivanja bili na rivastigminu. Učinci rivastigmina na kogniciju pokazali su se trajati do 2 godine u meta-analizi 2010 pacijenata s Alzheimerovom bolešću koji su sudjelovali u četiri studije kontrolirane placebom trajanja 26 tjedana. Pacijenti koji su ostali na rivastigminu do 2 godine pokazali su pad od 4-5 bodova manji na ADAS-cog skali u usporedbi s projekcijskim padom da su ostavljeni "neliječeni". Ovi zaključci temelje se na usporedbi stvarnih kliničkih promjena izmjerenih kod pacijenata liječenih rivastigminom u otvorenim studijama s hipotetskim kliničkim promjenama koje su izračunate predviđanjem rezultata istih pacijenata da su ostali neliječeni, koristeći model izveden iz podataka neliječene populacije s Alzheimerovom bolešću (Annicchiarico i sur., 2007). Klinički podaci pokazuju da rivastigmin pruža dugoročno poboljšanje ponašanja kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću, što potvrđuju i sami pacijenti i skrbnici. Kod pacijenata s blagom do umjerenom bolesti, rivastigmin je poboljšao ili stabilizirao simptome tijekom razdoblja od 2 godine (Onor i sur., 2007).

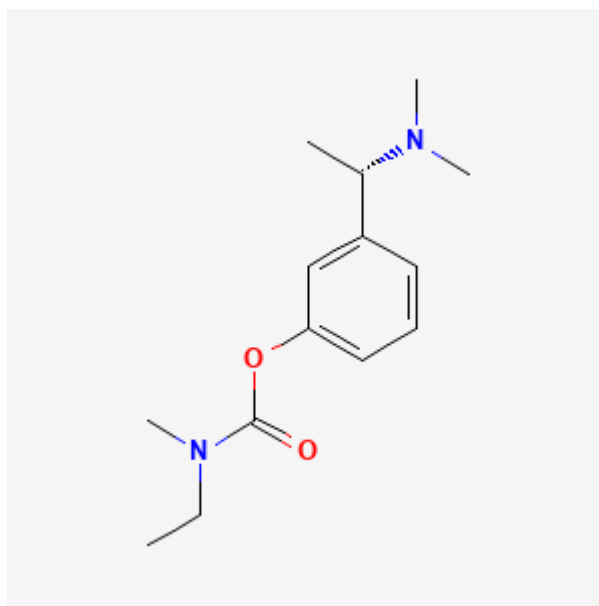
#### 4.1.3.2. Usporedba inhibitora acetilkolinesteraze u studijama

U tri randomizirane studije uspoređivali su dva inhibitora acetilkolinesteraze, donepezil i rivastigmin. U prvoj studiji, provedenoj u jednom centru s 27 sudionika, pacijenti u donepezil skupini primali su 5 mg/dan, dok su pacijenti u rivastigmin skupini započeli s 1,5 mg/dan tijekom prvog tjedna, povećavajući dozu svaki tjedan za 1,5 mg sve do doze od 6–9 mg/dan te je trajanje liječenja bilo 30 tjedana.

U idućoj studiji, pacijenti u donepezil skupini primili su 5 mg/dan prvih 28 dana, nakon čega su dozu povećali na 10 mg/dan; pacijenti u rivastigmin skupini prvo su primali 1,5 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana, zatim 3 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon toga 4,5 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana, te konačno, ako je bilo podnošljivo, 6 mg dvaput dnevno. Ova studija bila je multicentrična, otvorenog tipa (19 centara) s 112 sudionika koji su znali koji lijek uzimaju te je trajanje liječenja bilo 12 tjedana.

Na mjerama kognitivnih sposobnosti, obje studije su prijavile da je rivastigmin (1,5–12 mg/dan) doveo do većeg poboljšanja u odnosu na 5 mg/dan donepezila, međutim, ovi trendovi bili su mali, nisu testirani na statističku značajnost i mogli su također odražavati razlike u primijenjenim dozama. Stopa nuspojava češće je bila viša u rivastigmin skupini u usporedbi s donepezil skupinom, te se više sudionika povuklo zbog nuspojava u rivastigmin grupama.

Bilo je dizajnirano i dvostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano, multicentrično internacionalno ispitivanje kako bi procijenili učinkovitost i podnošljivost liječenja inhibitorima acetilkolinesteraze kod pacijenata s umjernom do umjereno teškom Alzheimerovom bolešću tijekom 2 godine. U randomiziranu skupinu uključeno je 994 sudionika. Period titracije trajao je 16 tjedana. Rivastigmin skupina započela je s 3 mg/dan, a doza se povećavala za 3 mg/dan na intervalima od 4 tjedna dok se ne postigne maksimalna doza od 12 mg/dan. Donepezil skupina primala je 5 mg/dan u prvih 8 tjedana, nakon čega su dozu povećali na 10 mg/dan. Nakon 16 tjedana titracije, pacijenti su održavani na najvišoj podnošljivoj razini doze. Studija je pokazala da liječenje inhibitorima acetilkolinesteraze može pružiti kontinuirane terapijske koristi godinama kod pacijenata s umjernom Alzheimerovom bolešću te da iako oba lijeka imaju isti učinak na kogniciju i ponašanje, rivastigmin može pružiti veće koristi u aktivnostima svakodnevnog života i globalnom funkcioniranju (Annicchiarico i sur., 2007).



Slika 7. struktura rivastigmina (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

#### 4.1.4. Galantamin

Galantamin je tercijarni alkaloid izvorno dobiven iz lukovica biljaka iz porodice Amaryllidaceae, koje uključuju narcise i visibabe (Razay i Wilcock, 2008). Galantamin se u početku koristio za liječenje miopatija i paralitičnih stanja te za neuromišićnu blokadu nakon anestezije (Mucke, 2015). Sada sintetiziran, je reverzibilni, kompetitivni inhibitor acetilkolinesteraze s vrlo malo inhibicijske aktivnosti na butirilkolinesterazu (Loy i Schneider, 2006). Galantamin djeluje kao alosterični modulator nikotinskih acetilkolinskih receptora, koji su smanjeni u Alzheimerovoj bolesti, te djeluje sinergistički s acetilkolinom kako bi povećao aktivaciju tih receptora. Studije su također pokazale da galantamin pojačava oslobađanje glutamata, serotonina, dopamina i  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA) putem modulacije aktivnosti nikotinskih acetilkolinskih receptora. Oslobađanje ovih neurotransmitera može doprinijeti psihološkom i ponašajnom poboljšanju kod Alzheimerove bolesti u vezi s anksioznošću te halucinacijama.

Galantamin u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem se brzo apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi za približno 1-2 sata. Apsolutna bioraspoloživost galantamina je visoka, a istovremena konzumacija hrane ima mali utjecaj na apsorpciju galantamina, odgađajući brzinu i smanjujući  $C_{max}$  za približno 25%.

Galantamin kao kapsula s produljenim oslobađanjem se dobro apsorbira s vršnom koncentracijom u plazmi od približno 4,4 sata.

Može se primjenjivati u obliku kapsule s produljenim oslobađanjem jednom dnevno ili tablete s trenutnim oslobađanjem dvaput dnevno. Preporučena početna doza je 8 mg/dan tijekom 4 tjedna. Početna održavajuća doza je 16 mg/dan, a pacijenti bi trebali ostati na toj dozi najmanje 4 tjedna. Povećanje na maksimalnu preporučenu održavajuću dozu od 24 mg/dan treba razmotriti nakon odgovarajuće procjene, uključujući evaluaciju kliničke koristi i podnošljivosti.

Galantamin se prvenstveno metabolizira u jetri u klinički neaktivne metabolite putem izoenzima citokroma P-450 2D6 (CYP2D6) i 3A4 (CYP3A4). Lijekovi koji značajno inhibiraju CYP3A4 i CYP2D6, kao što su paroksetin, ketokonazol i eritromicin, mogu povećati koncentracije galantamina, pa se smanjenje doze može razmotriti kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji inhibiraju CYP3A4 ili CYP2D6. Metabolizam galantamina je smanjen kod pacijenata s oštećenjem bubrega i/ili jetre, te se preporučuje smanjenje doze. (Razay i Wilcock, 2008). Vežanje za plazma proteine je nisko (18 – 25%), ali se može udvostručiti kod pacijenata s AD-om koji primaju visoke doze (30 – 40 mg) (Prvulović i sur., 2010).

Galantamin je dobro podnošljiv, a većina nuspojava (NS) je blaga do umjerena, povezana s kolinergičnom stimulacijom. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu, dispepsija), koje se obično povlače nastavkom liječenja. Ostale nuspojave uključuju anoreksiju, gubitak težine, glavobolju, vrtoglavicu, nesanicu, konfuziju, agitaciju, infekciju mokraćnog sustava, tremor i rijetko tešku bradikardiju. Povlačenja zbog nuspojava bila su češća kod pacijenata na galantaminu nego na placebo pri dnevnoj dozi od 24 mg (25% vs 16%) i 32 mg (34% vs 16%). Studije nisu pokazale povećan rizik smrtnosti kod galantamina u kratkoročnim studijama, ali se dvije studije izdavaju jer su pokazale veću smrtnost zbog vaskularnih uzroka. Podaci iz dugoročnih otvorenih studija (36 mjeseci) sugeriraju da je galantamin dobro podnošljiv, s najčešćim nuspojavama poput agitacije (20%), nesaničnosti (13%), depresije (15%), padova (13%) i infekcija mokraćnog sustava (11%).

#### **4.1.4.1. Kliničke studije**

Utjecaj na kogniciju: liječenje galantaminom značajno je poboljšalo kogniciju kod pacijenata s AD-om u usporedbi s placebo. Statistički značajna razlika u korist galantamina otkrivena je na skali ADAS-cog nakon 3, 5 i 6 mjeseci liječenja. U 6-mjesečnim ispitivanjima, pacijenti

koji su primali galantamin (8 mg/dan, 24 mg/dan i 32 mg/dan) pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti, dok su pacijenti na placebo doživjeli kognitivno propadanje. Slični rezultati zabilježeni su kod pacijenata koji su primali galantamin s produljenim oslobađanjem (16–24 mg/dan). U 3-mjesečnim ispitivanjima, poboljšanje je zabilježeno kod pacijenata koji su primali galantamin (16–24 mg/dan, 24 mg/dan, 24–32 mg/dan ili 36 mg/dan).

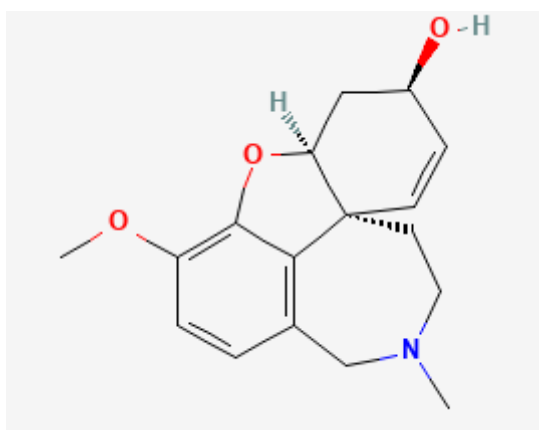
Globalni odgovor: rezultati globalne procjene bili su značajno bolji kod pacijenata liječenih galantaminom (16–32 mg/dan) u usporedbi s placebom. Više pacijenata ostalo je stabilno ili se poboljšalo na CIBIC-plus skali tijekom 6 mjeseci liječenja s galantaminom: 16 mg/dan, 24 mg/dan ili 32 mg/dan. Doze od 8 mg/dan i 16–24 mg/dan nisu pokazale značajne učinke. U 3-mjesečnim ispitivanjima, statistički značajni učinci u korist galantamina zabilježeni su pri dozama od 18 mg/dan i 36 mg/dan.

Utjecaj na ponašanje: Pronađena je i studija u kojoj je lijek poboljšao ponašanje. Nakon 5 mjeseci, pacijenti koji su primali galantamin 16 mg/dan pokazali su značajno poboljšanje u simptomima ponašanja). Međutim, nije pronađen statistički značajan učinak liječenja nakon 3 mjeseca za doze od 24–32 mg/dan, te nakon 6 mjeseci za doze od 8 mg/dan, 24 mg/dan i 16–24 mg/dan (dvaput dnevno ili s produljenim oslobađanjem).

#### **4.1.4.2. Usporedba s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze**

Nekoliko pregleda uspoređivalo je galantamin s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze, uključujući donepezil i rivastigmin. Cochrane pregledi svih inhibitora, zaključili su da svi donose značajnu korist za pacijente s blagim do umjerenom teškim AD-om, poboljšavajući kogniciju i opće stanje najmanje 6 mjeseci.

Raspravljalo se i o troškovnoj učinkovitosti. Jedna studija sugerira da liječenje galantaminom odgađa potrebu za stalnom njegom za gotovo 10%, što rezultira uštedama, posebno kod pacijenata s umjerenom bolešću. Analiza troškovne učinkovitosti pokazuje da liječenje smanjuje prosječno vrijeme provedeno u stalnoj njezi za 1,4–1,7 mjeseci tijekom 5 godina. Uštede nisu dovoljne da bi liječenje bilo troškovno učinkovito. Nedavna neovisna analiza pokazuje da pacijenti s umjerenim AD-om imaju veći kognitivni odgovor na liječenje (Razay i Wilcock, 2008).



Slika 8. struktura galantamina (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

## 4.2. Antagonisti NMDA receptora

### 4.2.1. Memantin

Memantin (1-amino-3,5-dimetiladamantan) pripada klasi organskih molekula zvanih aminoadamantani, poznatih po svojim jedinstvenim trodimenzionalnim tricikličkim strukturama. Prvi aminoadamantan uveden u kliničku upotrebu bio je amantadin 1966. godine, s ciljem prevencije respiratornih infekcija uzrokovanih virusom gripe tipa A. Dugi niz godina, amantadin je bio jedini oralno aktivni antivirusni lijek dostupan u SAD-u. Njegov derivat, rimantadin, pojavio se na tržištu 1993. godine. Amantadin i rimantadin djeluju blokirajući ionski kanal u virusnoj ovojnici poznat kao M2. Ovaj ionski kanal, tetramerni protein, omogućava protonima da uđu u virus, čime se olakšava učinkovita replikacija virusa. Inhibicijom ovog kanala, ovi lijekovi ometaju sposobnost virusa da se učinkovito reproducira. Nakon što je amantadin uveden na tržište, zabilježeno je značajno poboljšanje simptoma kod žene s Parkinsonovom bolešću tijekom svakodnevne primjene za profilaksu gripe. Ova opažanja dovela su do otkrića da amantadin pruža umjereno simptomatsko olakšanje kod Parkinsonove bolesti (posebno kod tremora) i pokrenula zanimanje za aminoadamantane u liječenju neuroloških bolesti. Druga izvješća sugeriraju da amantadin može imati djelotvornost i kod različitih drugih neuroloških stanja kao na primjer tardivnu diskineziju.

Izvješće o memantinu u populaciji oboljelih od Alzheimerove bolesti (umjerena do teška faza) koji žive u zajednici pokazalo je da memantin poboljšava kognitivne, globalne i funkcionalne ishode. Drugo izvješće pokazalo je da primjena memantina kod pacijenata s umjerenom do

teškom Alzheimerovom bolešću, koji su već na stabilnoj terapiji inhibitorom kolinesteraze (donepezil), dovodi do većih poboljšanja u kogniciji, svakodnevnim aktivnostima, globalnoj procjeni i ponašanju u usporedbi s osobama liječenima samo donepezilom (Rogawski i Wenk, 2003).

Gubitak neurona se događa kao rezultat ekscitotoksične ozljede uzrokovane viškom razine glutamata u sinaptičkoj pukotini i pretjeranom stimulacijom NMDA receptora koji kontrolira ionski kanal (Robinson i Keating, 2006). NMDA receptori imaju važnu fiziološku ulogu u učenju i pamćenju, ali prekomjerna aktivacija receptora zbog povećanog oslobađanja glutamata dovodi do prekomjernog ulaska kalcija, što pokreće smrt neurona, fenomen nazvan 'ekscitotoksičnost'. Velika količina podataka koja podržava ideju da je ekscitotoksičnost posredovana NMDA receptorima važna u nizu neurodegenerativnih stanja — i akutnih, poput moždanog udara, i kroničnih, poput Alzheimerove bolesti — potaknula je razvoj NMDA antagonista za liječenje ovih poremećaja (Witt i sur., 2004). Iznenadujuće, drugi lijekovi koji blokiraju NMDA kanale, poput ketamina, pokazuju ozbiljne štetne učinke. Neobična terapijska korist memantina vjerojatno proizlazi iz inhibitornog mehanizma koji dijeli s ketaminom, u kombinaciji s djelovanjima specifičnim za memantin. Ove važne razlike između memantina i ketamina uključuju učinke na otvaranje 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 NMDA receptornih antagonista mogu snažno utjecati na njihove kliničke učinke. Za memantin se pretpostavlja da omogućava fiziološku aktivaciju NMDA receptora dok istovremeno inhibira patološku prekomjernu aktivaciju zahvaljujući svom mehanizmu inhibicije NMDA receptora.

Memantin je postao značajan jer je dobio odobrenje u Europi i SAD-u za liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti. No, njegova terapijska primjena mogla bi biti znatno šira, jer je djelotvoran i u liječenju drugih demencija i neurodegenerativnih bolesti, poput Parkinsonove i Huntingtonove bolesti. Memantin se također pokazao obećavajućim u liječenju bolesti povezanih s prekomjernom aktivacijom NMDA receptora u središnjem živčanom sustavu, kao što su glaukom, multipla skleroza, epilepsija i neuropatska bol. Bolje razumijevanje mehanizma djelovanja memantina moglo bi pomoći u prepoznavanju svojstava koja su odgovorna za njegov visok klinički potencijal te ubrzati razvoj drugih terapijskih antagonista NMDA receptora.

NMDA receptori su kompleksni kanali za prijenos iona koji se sastoje od četiri podjedinice. Opisane su tri obitelji podjedinica NMDA receptora: NR1, NR2 i NR3. Funkcionalni NMDA receptori ovise o prisutnosti podjedinica NR1 i NR2 za aktivaciju, dok podjedinice NR3 nisu obavezne i moduliraju svojstva NMDA receptora. Za aktivaciju kanala, NMDA receptori zahtijevaju agoniste koji se vežu na glutamatno mjesto podjedinica NR2 i glicinsko mjesto podjedinica NR1. NMDA receptori imaju dva neobična svojstva: blokadu kanala ovisnu o naponu pomoću  $Mg^{2+}$  i visoku propusnost za  $Ca^{2+}$ .  $Mg^{2+}$  blokira kanal i inhibira više od 90% signala posredovanih NMDA receptorima pri tipičnim neuronskim potencijalima mirovanja. Drugo neobično svojstvo kanala NMDA receptora — visoka propusnost za  $Ca^{2+}$  — daje NMDA aktivnosti duboku fiziološku i patološku važnost. Kombinirana aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog neurona potiče unos  $Ca^{2+}$  kroz NMDA receptore, aktivirajući različite intracelularne signalne puteve s raznovrsnim posljedicama, uključujući stabilizaciju sinaptičkih veza, neuronsku smrt, bilo apoptotsku ili nekrotsku. Dakle, inhibicija aktivnosti NMDA receptora može imati raznolike posljedice koje mogu biti i štetne i korisne (Johnson i Kotermanski, 2006).

Ukratko, otvaranje kanala NMDA receptora također ovisi o naponu membrane. Unutar pore kanala nalazi se mjesto vezanja za magnezij. Pri mirovnom membranskom potencijalu, magnezij se veže na ovo mjesto, blokirajući protok iona kroz kanal. U situacijama prekomjerne stimulacije, magnezij nije sposoban dovoljno blokirati kanal, što dovodi do viška unosa kalcija. Ovaj višak ulaska u stanice aktivira niz enzima koji oštećuju stanične strukture (npr. citoskelet, membranu i DNA). Memantin blokira otvoreni ionski kanal na način sličan magneziju. Nakon blokade kanala, agonisti će se odvojiti od receptora i ionski kanal će se zatvoriti, zadržavajući memantin unutra. Za razliku od magnezija, memantin manje ovisi o naponu membrane i stoga je sposobniji blokirati kanal u slučaju prekomjerne stimulacije uzrokovane viškom glutamata. Memantin će se odvojiti od receptora tijekom depolarizacije u normalnim fiziološkim uvjetima aktivacije, ali će ostati blokirati kanal tijekom umjerene i dugotrajne depolarizacije, kao što je slučaj kod kroničnih uvjeta ekscitotoksičnosti (Van Marum, 2009). Za memantin se kaže da je nekompetitivni inhibitor receptora jer se ne može vezati za slobodni enzim, već se vežu samo za enzim-supstrakt kompleks (Reisberg i sur., 2003).

Memantin se potpuno apsorbira nakon oralne primjene, s apsolutnom bioraspoloživošću od otprilike 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 3 do 8 sati (McKeage, 2009). Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju. U cirkulaciji, oko 80% memantina se



nalazi u nepromijenjenom obliku, a metabolizira se u jetri. Glavni metaboliti ne pokazuju antagonističku aktivnost (halmed.hr). Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, ali kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega preporučuje se ciljana doza od 5 mg dva puta dnevno (McKeage, 2009). Isto vrijedi i za bolesnike s težim oštećenjem jetrene funkcije. A kod ostalih režim doziranja izgleda slijedeće: preporučena početna doza je 5 mg koja se postupno tijekom slijedeća 4 tjedna povećava s 5 na 10mg, pa na 15 mg i zaključno na 20 mg što je ujedno i doza održavanja. Treba izbjegavati istodobnu primjenu ostalih antagonista NMDA receptora obzirom da djeluju na isti sustav pa bi nuspojave pogotovo vezane za centralni živčani sustav mogle biti izraženije i jače (halmed.hr). Nisu očekivane farmakokinetičke interakcije s memantinom i lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP enzima. Lijekovi koji alkaliziraju urin (npr. natrijev bikarbonat, inhibitori karboanhidraze) mogu potencijalno smanjiti bubrežno izlučivanje memantina. Zajedničko uzimanje memantina i donepezila nije utjecalo na farmakokinetiku niti jednog od ta dva lijeka, niti memantina i rivastigmina nisu utjecali na farmakokinetiku rivastigmina.

#### **4.2.1.1. Kliničke studije**

Učinkovitost oralnog memantina u dozi od 20 mg/dan u liječenju umjerene do teške Alzheimerove bolesti procijenjena je u tri velika ( $n > 250$ ), randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična istraživanja tijekom 6 mjeseci. Dva istraživanja su procijenila memantin kao monoterapiju, dok je treće istraživanje procijenilo memantin u kombinaciji sa stabilnim dozama inhibitora acetilkolinesteraze donepezila. Donepezil je jedini inhibitor acetilkolinesteraze koji je uspoređivan s memantinom u dobro kontroliranim studijama. Učinkovitost lijeka u duljem razdoblju ( $> 6$  mjeseci) također je procijenjena u 6-mjesečnoj ne-slijepoj produžnoj fazi monoterapijskog istraživanja kao i u različitim ne-randomiziranim opservacijskim studijama. Pacijenti uključeni u dvostruko slijepe studije imali su dijagnozu vjerojatne Alzheimerove bolesti prema kriterijima Nacionalnog instituta za neurološke i komunikativne poremećaje i udruženja za Alzheimerovu bolest i srodne poremećaje. Osim toga, pacijenti su morali imati procjenu mozga koja je bila u skladu s vjerojatnom Alzheimerovom bolešću unutar prethodnih 12 mjeseci. Uključeni pacijenti bili su stariji od 50 godina (prosječna dob se kretala od 75,5 do 78,2 godine). Ostali kriteriji uključivanja uključivali su prisutnost pouzdanog skrbnika koji će osigurati primjenu studijskog lijeka i MMSE (Mini mental test) rezultat od 3-14 ili 5-14. Općenito, rezultati MMSE-a od 11-

20 i 0-10 smatraju se umjerenom i teškom Alzheimerovom bolešću, redom. U studijama provedenim u kliničkom okruženju, pacijenti su imali prosječnu dob od oko 75 godina i vjerojatno su imali umjerenu do tešku Alzheimerovu bolest u skladu s odobrenom indikacijom memantina (McKeage, 2009).

Pacijenti s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću nasumično su dodijeljeni da primaju placebo ili 20 mg memantina dnevno tijekom 28 tjedana. Primarne varijable učinkovitosti bile su Klinička procjena promjene temeljena na intervjuu plus unos njegovatelja (CIBIC-Plus) i Inventar aktivnosti dnevnog života za Alzheimerovu bolest modificiran za tešku demenciju (ADCS-ADL). Sekundarni ishodi učinkovitosti uključivali su mjere kognitivnih sposobnosti (Severe Impairment Battery) i druge funkcije i ponašanja. 251 pacijent (67 posto žena; prosječna dob 76 godina) iz 32 centra u SAD-u su uključeni u studiju. Od toga, 181 pacijent (72 posto) je završio studiju i bio je evaluiran u 28. tjednu. Sedamdeset i jedan pacijent je prekinuo liječenje prijevremeno (42 na placebo i 29 na memantinu). Pacijenti koji su primali memantin imali su bolje rezultate od onih koji su primali placebo, prema rezultatima CIBIC-Plus i ADCS-ADL. Memantin nije bio povezan sa značajnom učestalošću nuspojava (Reisberg i sur., 2003). U Reisberg studiji, jednoj monoterapijskoj studiji, pacijenti koji su primali memantin općenito su imali bolje rezultate od onih koji su primali placebo, prema nekim primarnim i sekundarnim ishodima. U studiji, zabilježen je značajno manji pad funkcije kod pacijenata koji su primali memantin u usporedbi s onima na placebo. Neki sekundarni ishodi u ovoj studiji također su pokazali prednosti liječenja memantinom u usporedbi s placebom, uključujući mjere kognitivnih performansi (SIB), napredovanje demencije (FAST rezultat bio je 0,2 s memantinom u usporedbi s 0,6 s placebom) (McKeage, 2009).

#### **4.2.1.2. Procjena kognicije**

Kod umjerene do teške Alzheimerove bolesti, kognicija se često procjenjuje pomoću mjera kognitivnih sposobnosti (SIB). U usporedbi s lakše primjenjivim Mini-mentalnim stanjem, SIB je prikladnija za procjenu kognicije kod pacijenata s teškom AD (MMSE ispod 12 bodova). SIB je test od 100 bodova s 40 stavki. Viši rezultati ukazuju na bolju funkciju. Studijska skupina za AD izvijestila je da je za neliječene pacijente i MMSE rezultatima od 5 do 9 prosječna stopa pogoršanja na SIB-u bila otprilike 3,19 bodova mjesečno, dok je za neliječene pacijente s AD i MMSE rezultatima od 10 do 15, stopa promjene iznosila 2,08 bodova mjesečno (Van Marum, 2009).

#### 4.2.1.3. Podnošljivost

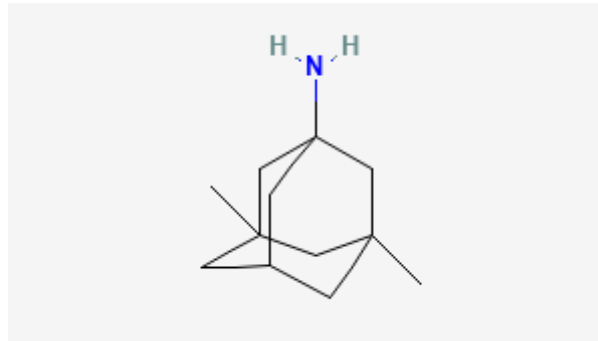
Analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja u trajanju od oko 6 mjeseci pokazale su da memantin, sam ili u kombinaciji sa stabilnim liječenjem inhibitorima AChE, općenito poboljšava ishode kod pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću u sva četiri područja (globalne promjene, kognicija, funkcija i ponašanje).

Kada su podaci objedinjeni iz tri šestomjesečna, dvostruko slijepa ispitivanja i šestomjesečne, otvorene produžene studije, otkriveno je da memantin ima sličan profil podnošljivosti kao placebo, s ukupnom incidencijom barem jednog nuspojavnog događaja u 68% pacijenata u obje skupine. Iako statističke analize nisu provedene, incidencija zbunjenosti i hipertenzije bila je brojčano viša u skupini koja je primala memantin nego u skupini koja je primala placebo (McKeage, 2009). Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom incidencijom u skupini bolesnika liječenih liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3% naspram 5,6%), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), konstipacija (4,6% naspram 2,6%), somnolencija (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%) (halmed.hr).

U Grossbergovoj studiji proučavan je utjecaj korištenja veće doze, jedne tablete dnevno s produljenim oslobađanjem. Cilj ove studije bio je procijeniti sigurnost, podnošljivost i učinkovitost memantina u dozi od 28 mg, koji se primjenjuje jednom dnevno, kod pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću koji već uzimaju inhibitore kolinesteraze. Studija je provedena kao multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana i trajala je 24 tjedna. U istraživanje su bili uključeni pacijenti s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću koji su već uzimali stabilne doze inhibitora kolinesteraze. Ukupno 677 pacijenata sudjelovalo je u studiji, s 24-tjednim praćenjem. Rezultati su pokazali da su pacijenti koji su primali memantin imali značajno manje kognitivno pogoršanje u usporedbi s placebo grupom. Osim toga, pacijenti koji su primali memantin pokazali su bolje rezultate u održavanju svakodnevnih aktivnosti. Memantin je bio dobro podnošen, a profil nuspojava bio je sličan placebo. Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, vrtoglavica i konstipacija.

Zaključno, memantin u dozi od 28 mg, primjenjen jednom dnevno, značajno poboljšava kognitivne funkcije i svakodnevne aktivnosti kod pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću. Također, memantin je pokazao dobru podnošljivost i siguran profil

nuspojava. Prema rezultatima ove studije, memantin može biti koristan dodatak terapiji za pacijente koji već uzimaju inhibitore kolinesteraze (Grossberg i sur., 2013).



Slika 9. struktura memantina (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

### 4.3. Prirodni nootropici

Nootropici, također poznati kao "pametni lijekovi" u engleskim časopisima, predstavljaju heterogenu skupinu spojeva. Pojam "nootropic" prvi je upotrijebljen oko 1972. godine kako bi se opisale tvari koje primarno aktiviraju kognitivne funkcije, poput pamćenja i učenja, posebno u situacijama kada su te funkcije oštećene. Na neki način, oni interferiraju s metabolizmom neuronskih stanica središnjeg živčanog sustava. Nootropici ne djeluju izravno tako što oslobađaju neurotransmitere ili kao ligandi receptora, već poboljšavaju opskrbu mozga glukozom i kisikom, imaju antihipoksične učinke i štite moždano tkivo od neurotoksičnosti. Također pozitivno utječu na sintezu proteina i nukleinskih kiselina u neuronima te stimuliraju metabolizam fosfolipida u neurohormonalnim membranama. Ove tvari su metabolički aktivne, ali većina nootropika ne pokazuje neposredne učinke nakon jedne doze, već zahtijeva dulje razdoblje korištenja da bi se postigli rezultati. Potrebno je da mogu prodrijeti kroz krvno-moždanu barijeru kako bi poboljšali metabolizam mozga, a dugotrajna upotreba je nužna za postizanje stabilnih promjena (Malik i Tlustoš, 2022).

Prirodni proizvodi mogu biti učinkoviti u upravljanju Alzheimerovom bolešću i predloženi su kao obećavajuća i alternativna terapija u usporedbi sa sintetskim lijekovima. Većina ovih spojeva ima antioksidativna svojstva koja mogu eliminirati reaktivne specije (Noori i sur., 2021). Povećana razina reaktivnih kisikovih vrsta povezana je s pojačanim nakupljanjem amiloida-beta i razvojem plakova. Osim toga, očito je da se oksidativni stres (OS) javlja prije formiranja neurofibrilarnih zapetljaja i plakova, od kojih svaki može biti neuropatološki marker Alzheimerove bolesti (Uddin i sur., 2018). Neki od ovih spojeva imaju blagotvorne učinke na preživljavanje stanica i kogniciju putem ciljanja amiloidogeneze i apoptotičkih puteva. Za procjenu terapijske učinkovitosti i mogućih nuspojava, posljednjih godina provedena su različita klinička ispitivanja. Zbog multifunkcionalnih karakteristika nekih prirodnih biljnih proizvoda kao što su apigenin, kurkumin, ginsenzoid, berberin, puerarin i silibinin, oni mogu postati potencijalni kandidati za liječenje ili kao pomoćna terapija za Alzheimer (Noori i sur., 2021). Nootropici su obično vrlo dobro podnošljivi. Njihova učinkovitost ovisi o dozi, a u praksi je česta greška davati preisku dozu. Liječenje bi trebalo trajati najmanje 2-3 tjedna. Nuspojave nootropika su rijetke i rijetko ozbiljne. Osim individualne intolerancije, povremeno se može javiti povećanje aktivnosti u nepoželjnom smjeru, poremećaj spavanja ili povećanje libida. Nootropici su kontraindicirani kod preosjetljivosti, trudnoće i dojenja (Malik i Tlustoš, 2022).

#### 4.3.1. Ginkgo (Ginkgo biloba)

Lišće i zreli plodovi beru se od proljeća do rane jeseni. Lišće se koristi za izradu alkoholnih ekstrakata (tinktura) ili se suši i melje. Oljuštene i pečene jezgre ginkga također se konzumiraju (Malik i Tlustoš, 2022). Standardizirani ekstrakt lišća Ginkgo biloba, nazvan EGb761, sadrži specifične postotke ginkgoflavon glikozida (24%) i terpenoida (6%) (Luo, 2001). Mehanizmi djelovanja spojeva Ginkgo biloba uključuju uklanjanje slobodnih radikala za antioksidativnu aktivnost, antagonističke učinke na faktor aktivacije trombocita, vazodilataciju te opće smanjenje viskoznosti krvi. Rezultati ex vivo eksperimenta na štakorima pokazali su da ekstrakt Ginkgo biloba ima specifične neuroprotektivne učinke koji mogu biti korisni u liječenju kronične cerebralne hipoperfuzije. Farmakološki mehanizam ekstrakta uključuje modulaciju upalnih medijatora i kolinergičnog sustava. Triterpenski laktoni (ginkolidi A, B, C i bilobalid) u ekstraktu Ginkgo biloba imaju antioksidativne, protuupalne i neuroprotektivne učinke. Osim toga, u eksperimentu na miševima, ekstrakt je imao antagonistički učinak na glicin i GABA tip A receptore.

Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su sudionici prošli neuropsihološke testove prije i nakon tretmana ekstraktom Ginkgo biloba, ukazalo je na značajno poboljšanje radne memorije i brzine obrade informacija. Nasuprot tome, kritički pregled dokaza iz nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja nije pružio uvjerljive dokaze da ekstrakti Ginkgo biloba, uzimani bilo u jednoj dozi ili tijekom duljeg razdoblja, imaju pozitivan učinak na bilo koji aspekt kognitivne izvedbe kod zdravih osoba mlađih od šezdeset godina.

Ipak, ekstrakti Ginkgo biloba široko su propisivani za liječenje cerebralne disfunkcije i neuroloških poremećaja. Trebaju se primjenjivati doze od 120-300 mg standardiziranih ekstrakata Ginkgo biloba 761 (24% flavon glikozidi i 6% terpen laktoni) dnevno. Nisu prijavljeni nuspojave kod redovitih doza, ali blage želučane iritacije i glavobolje povremeno se javljaju pri prekomjerno konzumaciji. Ginkgo biloba uzrokuje razrjeđivanje krvi, stoga osobe koje uzimaju neke antikoagulanse ne bi trebale uzimati ovaj lijek prije operacije (Malik i Tlustoš, 2022).

Ključna značajka neurodegenerativnih poremećaja je gubitak neuronskih stanica. Zaštitna terapija temeljena na identifikaciji mehanizma odgovornog za smrt stanica može pružiti intervenciju koja usporava ili zaustavlja progresivnu neurodegeneraciju. Primjena neuroprotekcije kao liječenja Alzheimerove bolesti dobiva sve veću pozornost. EGb761, koji

stimulira put preživljavanja stanica posredovan faktorima rasta, mogao bi imati duboke terapijske implikacije budući da proteinski faktori, kao što je NGF, ne prelaze krvno-moždanu barijeru tako lako kao EGF. Iako nije univerzalno prihvaćeno je li smrt stanica kod AD apoptična ili nekrotična, inhibicija apoptične komponente neuronske smrti može biti još jedna obećavajuća nova terapijska strategija (Luo, 2001).

#### **4.3.2. Ginseng (*Panax ginseng*)**

Korijen ginsenga se tisućama godina široko koristi u dalekoistočnim zemljama kao tradicionalni tonik za dugovječnost. U tradicionalnoj medicini, ginseng se jednostavno kuhao s vodom i pripremao kao napitak. Tonik učinci ekstrakta ginsenga uključuju energiziranje tijela ili povećanje vitalne energije, poboljšanje raspoloženja i dugovječnost. Ekstrakt ginsenga se ranije smatrao nespecifičnim sredstvom za povećanje otpornosti protiv raznih bolesti i stresa (Kim i sur., 2018).

Ginseng se kao lijek priprema na dva različita načina, što utječe na sadržaj aktivnih sastojaka i stupanj ljekovitih učinaka. Može se modificirati tako da se korijen oljušti i osuši, nakon čega se naziva bijeli ginseng, ili se korijen može kuhati na pari bez ljuštenja kada se naziva "toplijim" crvenim ginsengom. Pokazano je da ginsenosidi stimuliraju proizvodnju dušikovog oksida (NO) u nekoliko sustava. Pročišćeni ginsenosid Rb1 inducira proizvodnju NO u endotelnim stanicama ljudske aorte in vitro. Učinak na NO put odgovoran je za vazorelaksantni i blago hipotenzivni učinak ginsenga. Ginseng je povećao aktivnost antioksidativnih enzima superoksid dismutaze i glutation peroksidaze kod štakora in vivo. Tako bi suplementacija mogla spriječiti povećano nakupljanje oksidantata i oksidativno oštećenje proteina i nukleinskih kiselina povezano sa starenjem. Eksperimentalni podaci iz testova na mužjacima pilića sugeriraju da Rb1 može poboljšati pamćenje za zadatak vizualne diskriminacije i da nootropni učinak može biti povezan s promjenama u anksioznosti. Ginsenosid Rb1 također je smanjio simuliranu Alzheimerovu bolest u modelu štakora. Stoga bi se mogao koristiti u budućnosti kao terapijsko sredstvo za pacijente s oštećenjem pamćenja. Oralna primjena kombinacije ekstrakata Ginkgo biloba i Panax ginseng poboljšala je pamćenje kod štakora.

Učinak ginsenga na ljudsko tijelo može se opisati kao adaptogeni. Povećao je fizičku i mentalnu otpornost organizma, eliminirao umor i pomogao tijelu da se prilagodi trenutnim potrebama. Preporučuje se korištenje standardiziranog ekstrakta ginsenga u dozi od 200 mg dnevno kroz dulje vrijeme. Standardizacija se odnosi na sadržaj ginsenosida, koji obično iznosi od 1,5 do 7 posto. Alternativno, preporučuje se 0,5 do 2 g suhog korijena dnevno, uzimajući

ginseng u čaju ili žvačući. Ginseng je kontraindiciran kod pacijenata s akutnom astmom i hipertenzijom. U velikim dozama može uzrokovati pretjeranu stimulaciju tijela, nemir, nesanicu, povećan krvni tlak, nervozu, nemogućnost koncentracije, glavobolje i krvarenje iz nosa (Malik i Tlustoš, 2022).

#### **4.3.3. Bakopa (*Bacopa monnieri*)**

Bakopa ili brahmi je višegodišnja biljka Indije i Azije koja se dugo koristila u svrhe pojačavanja kognitivnih sposobnosti. Čuva mozak od oštećenja slobodnim radikalima i stimulira poboljšano učenje i pamćenje. Svoja medicinska svojstva ima zahvaljujući alkaloidima brahminu i herpestinu. Ali prevelika količina u organizmu sprječava oksidaciju masti u krvotoku pa dolazi do nakupljanja u krvi i povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (Tabassum i sur., 2012). Eksperimenti su pokazali inhibiciju degeneracije kolinergičkih neurona, što sugerira da je ova biljka kognitivni pojačivač i neuroprotektant te može poslužiti kao potencijalni dodatni lijek za liječenje Alzheimerove bolesti (Malik i Tlustoš, 2022).

#### **4.3.4. Kurkuma (*Curcuma longa*)**

Kurkumin, glavni sastojak kurkume, potječe iz biljke naziva *Curcuma longa* L. Poznat je po svojim antioksidativnim, protuupalnim i antiamiloidnim svojstvima. Smatraju ga koristim za liječenje neurodegenerativnih bolesti jer se tijekom njegovog korištenja smanjuju nakupljanja amiloid-beta oligomera i fibrila. Inhibira neurotoksičnost te upalu, potiče proliferaciju neuronskih matičnih stanica, prevenira oksidativni stres te može utjecati na obradu tau proteina. Studije su pokazale da kurkumin, čak i nakon početka bolesti, može smanjiti broj amiloidnih plakova i poboljšati simptome kod Alzheimerove bolesti (Noori i sur., 2021).



#### 4.4. Novija saznanja iz kliničkih studija

Klinička ispitivanja ranih ili preventivnih intervencija zasnovanih na teoriji amiloida ili tau proteina i onih koji ciljaju druge patofiziologije su u toku ili su započeta. Mnoge trenutne kliničke studije o Alzheimerovoj bolesti fokusirane su na terapije koje mijenjaju tijek bolesti (eng. *Disease Modifying Treatments*, DMT), ciljajući uzroke bolesti kako bi promijenile njen tok. Ostala ispitivanja uključuju simptomatske tretmane – na primjer, poboljšanje kognitivne funkcije i ublažavanje bihevioralnih i psihičkih simptoma demencije (BPSD) (Huang i sur., 2023). Ciljanje amiloidne kaskade bilo je ključno za mnoge kliničke razvojne programe za Alzheimerovu bolest u posljednjih 25 godina (Haeberlein i sur., 2022). Sintetizirana su gotova protutijela protiv slobodnog ili fibrilarnog oblika A $\beta$ . 6 protutijela (bapinezumab, solanezumab, krenezumab, gantenerumab, aducanumab te lecanemab) su stigla do faze III u kliničkim istraživanjima te noviji donanemab za koji se očekuje odobrenje 2024.godine. Neka istraživanja su prekinuta zbog patoloških nalaza na magnetnoj rezonanci povezanih s amiloidom (eng. *amiloid-related imaging abnormalities*, ARIA), na primjer: cerebralni edem (ARIA – E) te hemoragije (ARIA – H) (Perković i sur., 2023).

##### 4.4.1. Adukanumab

Adukanumab je ljudsko monoklonsko antitijelo koje selektivno cilja agregirane oblike A $\beta$ , uključujući oligomere i fibrile (Haeberlein i sur., 2022) koje od lipnja 2021.godine ima odobrenje američke FDA-e za liječenje Alzheimerove bolesti (Perković i sur., 2023). Istraživanja in vivo obavezna su faza istraživanja novog lijeka. Kao i kod drugih proučavanih supstanci, aktivnost adukanumaba analizirana je koristeći modele miševa (22-mjesečni miševi genetski modificirani da prekomjerno ekspimiraju prekursorski protein amiloida). Studije su provedene na akutnim i kroničnim modelima (6 mjeseci). Promjene u mozgu su praćene korištenjem fluorescentne mikroskopije za označavanje A $\beta$  plakova. Detaljna analiza dobivenih rezultata pokazala je da je akutni tretman uzrokovao veće smanjenje amiloidnih plakova nego placebo. Smanjenje je primijećeno do 48% ukupnog broja A $\beta$  plakova, dok je kontrolna grupa pokazala samo smanjenje 14%. Međutim, kronični tretman nije doveo do značajnog smanjenja amiloidnih plakova.

PRIME je bila faza I. Istraživači su predstavili privremene rezultate dvostruko slijepog, placebo kontroliranog faze Ib ispitivanja. Cilj studija bio je evaluirati sigurnost, podnošljivost, farmakokinetiku i farmakodinamiku adukanumaba. Faza PRIME temeljila se na 165 pacijenata s dijagnosticiranom blagom Alzheimerovom bolesti, potvrđenom pozitivnim

tomografskim skeniranjem emisije (PET) amiloidnog beta u mozgu. Rezultati studije jasno su ukazali na pozitivan utjecaj adukanumaba na smanjenje A $\beta$  u doznom i vremenski ovisnom načinu. Ispitivanje koje je trajalo 54 tjedna rezultiralo je značajnim smanjenjem standardnog vrijednosnog omjera PET skeniranja u grupama koje su primile doze od 3, 6 i 10 mg/kg u usporedbi s početnom vrijednosti, dok placebo grupa nije pokazala značajan učinak. Podjednako zanimljivo i važno je što je ispitivanje potvrdilo da adukanumab može adekvatno prodrijeti u mozak. Također je utvrđeno da adukanumab može eliminirati plakove svih veličina, što sugerira da tvar može spriječiti nastanak novih plakova.. Ipak, važno je napomenuti ograničenja studija. Faza PRIME 1b temeljila se na maloj veličini uzorka, provedena je samo u SAD-u, imala je dizajn s paralelnim grupama s odgodom. Nadalje, ARIA je uočena kod 1 (3%), 2 (6%), 11 (37%) i 13 (41%) sudionika koji su primili doze od 1, 3, 6 i 10 mg/kg, respektivno. Ostale nuspojave terapije uključivale su glavobolje, infekcije mokraćnog sustava i infekcije gornjeg dišnog sustava (Wojtunik-Kulesza i sur., 2023).

2015. godine započela su dva klinička ispitivanja faze 3, nazvana ENGAGE i EMERGE. Ove studije su uspoređivale mjesečne intravenozne infuzije adukanumaba u jednoj od tri doze s infuzijama placebo tokom 18 mjeseci. Primarni ishodi bili su kognitivno i funkcionalno propadanje, što je procijenjeno korištenjem skale Sum of Boxes kliničke ocjene demencije (CDR-SB). Sekundarni ishodi su bili druge mjere kognitivnih i funkcionalnih sposobnosti. Ispitivanja su provedena u 150 centara širom Sjeverne Amerike, Europe, Australije i Azije. Međutim, rezultati EMERGE ispitivanja postigli su statističku značajnost, dok primarni cilj nije postignut u ENGAGE ispitivanju (Huang i sur., 2023). Procjena beskorisnosti temeljila se na niskoj vjerojatnosti terapijske učinkovitosti za Alzheimerovu bolest. Međutim, kompanija je prikupila dodatne podatke i objavila da su konačni rezultati adukanumaba pokazali pozitivne terapijske učinke. 2021. godine, Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila je adukanumab za liječenje pacijenata s Alzheimerovom bolešću (Yu i sur., 2021). Rezultati studije nisu otkrili razliku između lijeka i placebo za primarne i sekundarne kliničke ishode u konačnom skupu podataka ispitivanja ENGAGE. Osim toga, uočene su razlike između ispitivanja ENGAGE i EMERGE; posebno, ENGAGE nije imao pozitivne rezultate. Ispitivanje nije pokazalo korist u usporedbi s placebom. Nasuprot tome, ispitivanje EMERGE pokazalo je smanjenje stope kognitivnog oštećenja za 22% u grupi pacijenata liječenih visokim dozama adukanumaba (10 mg/kg). Ovdje su amiloidom povezane abnormalnosti na snimkama mozga zabilježene kod 34% testne populacije u grupi EMERGE i 35,5% u grupi ENGAGE. Oba ispitivanja, ENGAGE i EMERGE, također su otkrila ARIA-e, koje su se pojavile unutar

osam doza (7 mjeseci od početka). Važno je napomenuti da su se gotovo svi slučajevi ARIA-E riješili unutar 3 mjeseca (69%) i 4 mjeseca (83%) (Wojtunik-Kulesza i sur., 2023).

Odobrenje je naišlo na velike kritike od znanstvenog savjetodavnog vijeća FDA-e zbog manjka dokaza o njegovoj učinkovitosti te zbog objave kompanije Biogen iz 2019.godine kako nisu uspjeli ostvariti željene ciljeve sa svojim kliničkim ispitivanjima. Nadalje, ekonomski aspekt također treba uzeti u obzir pošto bi liječenje ovim lijekom trebalo koštati oko 56 tisuća dolara mjesečno (Perković i sur., 2023). Tijekom 2024.godine, očekuje se da se adukanumab povlači sa tržišta (alz.org).

#### **4.4.2. Lekanemab**

Lekanemab, također poznat kao BAN2401, je monoklonsko protutijelo koje je pokazalo dobre rezultate u fazi II i III kliničkih istraživanja u borbi protiv Alzheimerove bolesti. Mehanizam mu je takav da se veže za amiloidne oligomere i tako ih sprječava od agregiranja u amiloidne plakove. Lekanemab je u pretkliničkim ispitivanjima pokazao smanjenje nivoa amiloidnih oligomera u mozgu i poboljšanje kognitivnih funkcija kod životinjskih modela (Hossain i sur., 2024). Lekanemab je u drugoj fazi ispitivanja pokazao značajan učinak pri najvišoj dozi, posebno kod osoba s APOE4 alelom. Za razliku od adukanumaba i gantenerumaba, koji uglavnom ciljaju netopljive plakove i fibrile i djelomično djeluju na oligomere, lecanemab je usmjeren prvenstveno na netopljive amiloidne oligomere (Perković i sur., 2023). Zahvaljujući uspješnoj fazi II, faza III je započela s više od 1500 pacijenata. Primarni cilj ispitivanja, koji je pokazao statistički značajno smanjenje kognitivnog propadanja kod osoba koje su dobile najveću dozu lekanemaba usporedno s placebom, postignut je u lipnju 2021. Van Dyck i suradnici su proučavali ishode primjene lekanemaba 10mg/kg ili placebo svaka 2 tjedna tijekom 18 mjeseci, dok su Swanson i suradnici proučavali pet doza intravenskog lekanemaba u 12 mjeseci za primarni ishod te 18 mjeseci za sekundarni. C.H. van Dyck i njegov tim procijenili su pozitivne ishode lekanemaba u 18-mjesečnom ispitivanju. Primarna krajnja točka, kliničko propadanje, proučavana je u CDR-SB (Klinička ljestvica demencije - zbroj kutija) kod lekanemaba (razlika,  $-0,45$ ; interval pouzdanosti 95%,  $-0,67$  do  $-0,23$ ;  $p < 0,001$ ). Swanson i sur. i njegov tim procijenili su pozitivne ishode lekanemaba u 12-mjesečnom ispitivanju. Primarna krajnja točka nakon 12 mjeseci pokazala je 64% vjerojatnosti da će biti bolja od placebo za 25% na ADCOMS-u. Što se tiče sigurnosti, Dyck navodi da su reakcije povezane s infuzijom najčešći tip nuspojave nakon jedne doze. Incidencija abnormalnosti povezanih s amiloidima bila je veća kod pacijenata koji su primali lekanemab

usporedno s placebom. U Swansonovim istraživanjima proučavale su se nuspojave koje su se javile tijekom liječenja, a to su bile reakcije na infuziju, s najvećom incidencijom u grupi koja je primala 10 mg/kg mjesečno. U ostalim istraživanjima kao najčešće nuspojave navode ošamućenost, vrtoglavicu, umor i sinusitis. Nakon 18 mjeseci analize su pokazale da je lekanemab bio sposoban uklanjati amiloid na način koji ovisi o dozi i vremenu, te da je lijek bio povezan s manjim kliničkim propadanjem. Odgovarajuća doza identificirana u ispitivanju bila je 10 mg lekanemaba po kilogramu tjelesne težine, koja se primjenjivala intravenozno svaka 2 tjedna, s niskom incidencijom (9,9%) ARIA, pri čemu manje od 3% onih s ARIA-om imalo simptome poput edema. Ovo je podržano fazom 3 kliničkog ispitivanja, koje pokazuje značajno kliničko propadanje i smanjenje opterećenja amiloidom. (Hossain i sur., 2024). Stopa pojave ARIA-H bila je veća kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antiagregacijske ili antikoagulantne lijekove, stoga bi lekanemab trebalo izbjegavati ili koristiti s oprezom kod takvih pacijenata. Iako lekanemab i adukanumab nisu uspoređeni u izravnom ispitivanju, lekanemab je povezan s nižim stopama ARIA-E (12,6% lekanemab naspram 1,7% placebo) u usporedbi s adukanumabom u EMERGE (35% visoka doza adukanumaba naspram 2% placebo) i ENGAGE (36% visoka doza adukanumaba naspram 3% placebo) ispitivanjima. Ova razlika može se objasniti njihovim primarnim ciljevima na A $\beta$  protein. Za razliku od lekanemaba, adukanumab uklanja postojeće amiloidne plakove dok je osnovni mehanizam lekanemaba sprječavanje formiranja takvih plakova. Kao što je ranije spomenuto, zidovi krvnih žila mogu postati manje stabilni s uklanjanjem postojećih A $\beta$  plakova, što potencijalno objašnjava veće stope ARIA s adukanumabom (Yoon i sur., 2024).

#### **4.4.3. Donanemab**

Donanemab je antitijelo stvoreno iz mišjeg proteina i prilagođeno ljudima. Cilja specifičan oblik proteina A $\beta$  (3–42), koji se nalazi u amiloidnim plakovima. Istraživanja su pokazala da se donanemab veže na oko jednu trećinu tih plakova u mozgovima preminulih osoba s Alzheimerovom bolešću ili Downovim sindromom, te ima snažnu reakciju s njihovom jezgrom (Huang i sur., 2023). 2017. godine započelo je kombinirano ispitivanje faze II pod nazivom TRAILBLAZER-ALZ. U jednom ispitivanju proučavao se donanemab sam, a u drugom skupa s BACE inhibitorom (eng.  *$\beta$ -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme*). Donanemab je davan u mjesečnoj dozi od 700 mg tijekom prva tri mjeseca, nakon čega je doza

povećana na 1400 mg mjesečno i takva primjena je trajala ukupno 18 mjeseci (Aušperger i sur., 2024).

Kliničko ispitivanje postiglo je svoj primarni cilj usporavanja propadanja—što je određeno na temelju iADRS rezultata (integrirana ljestvica za procjenu, eng. *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*)—za 32% u usporedbi s placebo. Smanjenje amiloidnog opterećenja bilo je povezano s poboljšanjem iADRS rezultata samo kod nositelja ApoE4 alela. Donanemab je smanjio opterećenje tau proteina u temporalnim, tjemenim i frontalnim režnjevima mozga i značajno smanjio razinu pTau217 u plazmi za 24% u skupini koja je primala tretman, dok je skupina koja je primala placebo pokazala povećanje razine pTau217 u plazmi za 6% na kraju ispitivanja (Huang i sur., 2023).

#### 4.4.4. AXS-05

Novi, oralni, istraživački NMDA (N-metil-D-aspartat) receptor antagonist s multimodalnim djelovanjem trenutno se razvija za liječenje poremećaja središnjeg živčanog sustava. Ovaj agens kombinira dekstrometorfan (NMDA antagonist) s bupropionom (inhibitorom ponovne pohrane norepinefrina i dopamina). Dekstrometorfan se brzo metabolizira putem citokroma P450 2D6 (CYP2D6), što otežava postizanje terapijskih razina u plazmi nakon oralne primjene. Bupropion i njegovi metaboliti su inhibitori CYP2D6, a primjena bupropiona u kombinaciji s dekstrometorfanom dovodi do značajnog povećanja izloženosti dekstrometorfanu na svim procijenjenim dozama u tri ispitivanja faze I. Bupropion, sa svojim specifičnim središnje djelujućim mehanizmima, predstavlja privlačan izbor kao metabolički inhibitor dekstrometorfana te sugerira potencijal za farmakološku sinergiju i kliničku upotrebu u širokom rasponu neuropsihijatrijskih stanja. Dekstrometorfan/bupropion trenutno je u kasnoj fazi kliničkog razvoja za liječenje velikog depresivnog poremećaja (uključujući terapiji rezistentnu depresiju), agitaciju kod Alzheimerove bolesti i prestanak pušenja (Stahl, 2019).

Pacijenti s AD-om često imaju visok udio simptoma agitacije povezanih s bolešću. Istraživači u fazi 3 dvostruko slijepog multicentričnog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja (ACCORD) su sigurnost i učinkovitost AXS-05 u agitaciji povezanoj s AD-om.

Sudionici ispitivanja primali su AXS-05 tijekom 9-tjednog otvorenog razdoblja, nakon čega su odgovarajući pacijenti nasumično raspoređeni za primanje AXS-05 ili placeba tijekom 26-tjednog dvostruko slijepog razdoblja. Odgovor na liječenje definiran je kao najmanje 30%

poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u rezultatima na Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) i Patient Global Impression of Change (PGI-C) tijekom 4 uzastopna tjedna ili više. Primarni ishod istraživanja bio je vrijeme od randomizacije do ponovne pojave simptoma agitacije; sekundarni ishod bio je stopa ponovne pojave agitacije.

Ukupno 178 sudionika s AD-om bilo je uključeno u otvorenu fazu ispitivanja, s prosječnim početnim CMAI rezultatom od 70,9. U usporedbi s placebo, liječenje s AXS-05 pokazalo je statistički značajna poboljšanja u CMAI rezultatima od 1. do 5. tjedna.

Ukupno 108 sudionika imalo je odgovor na liječenje s AXS-05, među kojima je 53 nastavilo primati AXS-05, a 55 je primilo placebo u dvostruko slijepom razdoblju.

Istraživači su otkrili da je AXS-05 u odnosu na placebo imao više od 3,5 puta veći rizik za odgađanje vremena do ponovne pojave simptoma agitacije. Osim toga, AXS-05 u usporedbi s placebo poboljšao je stope ponovne pojave (7,5% naspram 25,9%). Što se tiče sigurnosti, nuspojave u dvostruko slijepom razdoblju bile su češće među sudionicima koji su primali placebo u usporedbi s AXS-05 (22,2% naspram 28,2%) (psychiatryadvisor.com)

## 5. ZAKLJUČAK

- Trenutno odobreni lijekovi, kao što su inhibitori acetilkolinesteraze (donepezil, rivastigmin i galantamin) i NMDA receptor antagonist (memantin), pružaju simptomatsko olakšanje i mogu poboljšati kvalitetu života pacijenata s Alzheimerovom bolešću. Međutim, oni ne zaustavljaju niti preokreću napredovanje bolesti.
- Postojeći lijekovi imaju ograničenu učinkovitost i mogu uzrokovati nuspojave, što naglašava potrebu za razvojem novih terapijskih strategija koje bi ciljale osnovne patofiziološke mehanizme bolesti.
- Nedavne kliničke studije novih lijekova kao što su adukanumab, lekanemab, donanemab i AXS-05 pružaju nadu za budućnost liječenja Alzheimerove bolesti. Ovi lijekovi ciljaju različite patofiziološke mehanizme, uključujući smanjenje amiloidnih plakova i upalnih procesa, te bi mogli ponuditi učinkovitije terapijske opcije u budućnosti.
- Unatoč napretku u razumijevanju Alzheimerove bolesti i razvoju novih lijekova, daljnja istraživanja su ključna za pronalaženje učinkovitih tretmana koji bi mogli ciljano djelovati na temeljne uzroke bolesti, usporiti njezino napredovanje ili čak preokrenuti njezine učinke.

Zaključno, iako trenutne farmakoterapijske opcije pružaju određeno olakšanje pacijentima, postoji značajna potreba za inovativnim pristupima i daljnjim istraživanjima kako bi se razvili učinkovitiji tretmani za Alzheimerovu bolest.

## 6. SAŽETAK/SUMMARY

### Sažetak

Alzheimerova bolest (AD) je progresivna neurodegenerativna bolest koja uzrokuje značajan pad kognitivnih funkcija i kvalitete života oboljelih. Ovaj diplomski rad istražuje farmakoterapijske mogućnosti liječenja AD-a, uključujući postojeće i nove pristupe. Rad se fokusira na nekoliko ključnih aspekata:

1. **Inhibitori acetilkolinesteraze:** Donepezil, rivastigmin i galantamin su odobreni lijekovi koji djeluju povećanjem razine acetilkolina u mozgu, što može privremeno poboljšati ili stabilizirati simptome AD-a.
2. **Antagonisti NMDA receptora:** Memantin je lijek koji se koristi za liječenje umjerene do teške AD-a, djelujući na glutamatni sustav kako bi se smanjila neurotoksičnost.
3. **Prirodni nootropici:** Istraženi su prirodni spojevi poput ginka, ginsenga, bakope i kurkume, koji imaju potencijalne neuroprotektivne učinke.
4. **Novija saznanja iz kliničkih studija:** Proučeni su novi lijekovi poput adukanumaba, lekanemaba, donanemaba i AXS-05 koji ciljaju različite patofiziološke mehanizme AD-a, uključujući smanjenje amiloidnih plakova i upalnih procesa.

Zaključno, unatoč trenutnom nedostatku lijeka koji bi mogao zaustaviti ili preokrenuti tijek AD-a, istraživanja u farmakoterapiji pružaju nadu za budućnost u smislu boljeg upravljanja simptomima i poboljšanja kvalitete života oboljelih. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvili učinkoviti tretmani koji bi ciljali temeljne uzroke bolesti.



## Summary

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that significantly impairs cognitive functions and quality of life. This thesis explores the pharmacotherapeutic options for treating AD, including existing and emerging approaches. The study focuses on several key aspects:

1. **Acetylcholinesterase inhibitors:** Donepezil, rivastigmine, and galantamine are approved drugs that work by increasing acetylcholine levels in the brain, which can temporarily improve or stabilize AD symptoms.
2. **NMDA receptor antagonists:** Memantine is used for moderate to severe AD, acting on the glutamate system to reduce neurotoxicity.
3. **Natural nootropics:** Natural compounds such as ginkgo, ginseng, bacopa, and turmeric are explored for their potential neuroprotective effects.
4. **Recent findings from clinical studies:** New drugs like aducanumab, lecanemab, donanemab, and AXS-05 are studied, targeting various AD pathophysiological mechanisms, including reducing amyloid plaques and inflammatory processes.

In conclusion, despite the current lack of a cure to halt or reverse AD progression, pharmacotherapy research offers hope for better symptom management and improved quality of life for patients. Further research is needed to develop effective treatments targeting the underlying causes of the disease.

## 7. LITERATURA

Aducanumab to Be Discontinued as an Alzheimer's Treatment, <https://www.alz.org>, pristupljeno 27.6.2024.

Akhter F, Persaud A, Zaokari Y, Zhao Z, Zhu D. Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021, 13(720715), 1-17

Alzheimer Disease-Related Agitation: AXS-05 Reduces Risk for Symptom Relapse, <https://www.psychiatryadvisor.com>, pristupljeno 30.6.2024.

Annicchiarico R, Federici A, Pettenati C, Caltagirone C. Rivastigmine in Alzheimer's disease: Cognitive function and quality of life. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007, 3(6), 1113-1123.

Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: A review of its accuracy in screening for dementia. *Dementia & neuropsychologia*, 2009, 3(2), 74–81.

Aricept 5 mg filmom obložene tablete. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 12.6.2024.

Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 2019, 57(2), 87-105.

Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 2019, 322(16), 1589-1599.

Aušperger N i uredništvo Pharmaca: Kratki pregled novosti o monoklonskim protutijelima u Alzheimerovoj bolesti, *Pharmaca* 2024, 54, 29-31.

Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(9), 663–672.

Barner EL, Gray SL. Donepezil use in Alzheimer disease. *The Annals of pharmacotherapy*, 1998, 32(1), 70–77.

Bermejo-Pareja F, Del Ser T. Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History. *Journal of clinical medicine*, 2024, 13(2), 1-44.  
Bittner EA, Martyn JAJ. *Neuromuscular Physiology and Pharmacology. Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, 2019, 412–427.

Borovečki F. Rana dijagnoza Alzheimerove bolesti. *Medicus*, 2019, 28 (1), 23-26.

Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin?. *Current Opinion in Neurology*, 2012, 25(6), 708–714.

Budd Haeberlein S, Aisen P, Barkhof F. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 2(9), 197–210.

Crismon ML. Tacrine: First Drug Approved for Alzheimer's Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 1994, 28(6), 744–751.

de Paula VJR, Guimarães FM, Diniz BS, Forlenza OV. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both?. *Dementia & neuropsychologia*, 2009, 3(3), 188–194.

Doody RS. Clinical Profile of Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Gerontology*, 1995, 45(1), 23–32.

Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *CPJ/RPC*, 2017, 2(150), 118-129.

Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta neuropathologica*, 2009, 118(1), 5-36.

Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current neuropharmacology*, 2016, 14(1), 101–115.

Garbuz DG, Zatssepina OG, Evgen'ev MB. Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Molecular Biology*, 2021, 55, 670–682.

Goedert M, Klug A, Crowther RA. Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 2006, 9(3), 195–207.

Gong CX, Iqbal K. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry*, 2008, 15(23), 2321–2328.

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutiérrez-Robledo LM., Gloger S, Xie L, Jia XD, Pejović V, Miller ML, Perhach JL, Graham SM. 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, 27(6), 469–478.

Hernandez Zimbron L, Rivas-Arancibia S. Deciphering an interplay of proteins associated with amyloid  $\beta$  1-42 peptide and molecular mechanisms of Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*, 2014, 25(6), 773-783.

Hossain MF, Husna AU, Kharel M. Use of lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. *Brain and Behavior*, 2024, 14, 1-10.

Huang LK, Kuan YC, Lin HW, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update. *Journal of Biomedical Science*, 2023, 30(83), 1-19.

Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12(25), 1-11.

Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing research reviews*, 2016, 30, 73–84.

Katzeff JS, Bright F, Phan K, Kril JJ, Ittner LM, Kassiou M, Hodges JR, Piguet O, Kiernan MC, Halliday GM, Kim WS. Biomarker discovery and development for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 2022, 145(5), 1598–1609.

Kim HJ, Jung SW, Kim SY, Cho IH, Kim HC, Rhim H, Kim M, Nah SY. Panax ginseng as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease. *Journal of ginseng research*, 2018, 42(4), 401-411.

Koga S, Sekiya H, Kondru N, Ross OA, Dickson DW. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Molecular neurodegeneration*, 2021, 16(1), 1-24.

Križaj Grden A, Mimica N. Pristup liječenju Alzheimerove bolesti, *Soc. Psihijat.*, 2019, 47(3), 325-334.

Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *International journal of clinical practice*, 2009, 63(5), 799–805.

Liscic R. Immunological Aspects and Anti-Amyloid Strategy for Alzheimer's Dementia. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 2013, 64(4), 603–608.

Liu, PP., Xie, Y., Meng, XY. *et al.* History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduction and Target Therapy*, 2019, 4(29), 1-22.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, pristupljeno 11.6.2024.

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006, 1(CD001747), 1-50.

Luo Y. Ginkgo biloba neuroprotection: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2001, 3(4), 401-407.

Maelicke A. Acetylcholine esterase: the structure. *Trends in Biochemical Sciences*, 1991, 16, 355–356.

Malík M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*, 2022, 14(16), 1-28.

Malnar M, Košiček M. Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina Fluminensis*, 2009, 45(3), 234-243.

Mandelkow EM, Mandelkow, E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2012, 2(7), 1-25.

McKeage K. Memantine: a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS drugs*. 2009, 23(10), 881-897.

Memantine Merz 5 mg filmom obložene tablete, [halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/](http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/) pristupljeno 23.6.2024.

Mitra S, Muni M, Shawon NJ, Das R, Emran TB, Sharma R, Chandran D, Islam F, Hossain MJ, Safi SZ, Sweilam SH. Tacrine Derivatives in Neurological Disorders: Focus on Molecular Mechanisms and Neurotherapeutic Potential. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 1-22.

Mucke HA. The case of galantamine: repurposing and late blooming of a cholinergic drug. *Future science OA*. 2015, 1(4), 1-6.

Nam E, Lee YB, Moon C, Chang KA. Serum Tau Proteins as Potential Biomarkers for the Assessment of Alzheimer's Disease Progression. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(14), 1-20.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005, 53(4), 695–699.

Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*, 2017, 32(8), 523–532.

Noori T, Dehpour AR, Sureda A, Sobarzo-Sanchez E, Shirooie S. Role of natural products for the treatment of Alzheimer's disease. *European journal of pharmacology*, 2021, 898, 1-16.

Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clinical interventions in aging*. 2007, 2(1), 17-32.

Perković R, Hrvoić L, Gudelj E, Jurić S, Tomić S. Nove terapije u liječenju Alzheimerove bolesti. *Medicina Fluminensis*, 2023, 59 (1), 4-15.

Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2013, 5(1), 167–177.

Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 2012, 76(1), 116–129.

Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, Janout V. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 2012, 156(2), 108–114.

Prvulovic D, Hampel H, Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2010, 6(3), 345–354.

Ray B, Maloney B, Sambamurti K, Karnati H, Nelson PT, Greig NH, Lahiri DK. Rivastigmine modifies the  $\alpha$ -secretase pathway and potentially early Alzheimer's disease. *Translational psychiatry*, 2020, 10(1), 47.

Razay G, Wilcock GK. Galantamine in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008, 8(1), 9–17.

Rivastigmin Actavis 1,5 mg tvrde kapsule <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/pristupljeno> 18.6.2024.

Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 2006, 66(11), 1515–1534.

Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS drug reviews*. 2003, 9(3), 275-308.

Shigeta M. Homma A. Donepezil for Alzheimer's Disease: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, and Clinical Profiles. *CNS Drug Reviews*, 2001, 7, 353-368.

Shin J. H. (2022). Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Annals of rehabilitation medicine*, 2022, 46(2), 53–59.

Shivamurthy VKN, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia. *American Journal of Roentgenology*, 2015, 204(1), 76–85.

Slika 3 <https://www.stressmarq.com/tau-aggregation-and-alzheimers/>

Slika 5. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/134973101>, pristupljeno 11.6.2024

Slika 6. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Donepezil> pristupljeno 17.6.2024.

Slika 7. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivastigmine> pristupljeno 18.6.2024.

Slika 8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galantamine> pristupljeno 20.6.2024.

Slika 9. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine> pristupljeno 23.6.2024.

Stahl SM. Dextromethorphan/Bupropion: A Novel Oral NMDA (N-methyl-d-aspartate) Receptor Antagonist with Multimodal Activity. *CNS Spectrums*, 2019, 24(5), 461-466.

Summers WK. Tacrine, and Alzheimer's treatments\*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006, 9(3), 439–445.

Tabassum N, Rasool S, Malik ZA, Ahmad F. Natural cognitive enhancers. *Journal of Pharmacy Research*, 2012, 5(1), 153-160.

Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, Allan LM, Thomas AJ, O'Brien JT. New evidence on the management of Lewy body dementia. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(2), 157–169.



Tsuno N. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 2009, 9(5), 591–598.

Tumiatti V, Minarini A, Bolognesi ML, Milelli A, Rosini M, Melchiorre C. Tacrine derivatives and Alzheimer's disease. *Current medicinal chemistry*, 2010, 17(17), 1825–1838.

Uddin MS, Al Mamun A, Kabir MT, Jakaria M, Mathew B, Barreto GE, Ashraf GM. Nootropic and Anti-Alzheimer's Actions of Medicinal Plants: Molecular Insight into Therapeutic Potential to Alleviate Alzheimer's Neuropathology. *Molecular neurobiology*, 2019, 56(7), 4925–4944.

Uddin MS, Kabir MT, Rahman MS, Behl T, Jeandet P, Ashraf GM, Najda A, Bin-Jumah MN, El-Seedi HR, Abdel-Daim, MM. Revisiting the Amyloid Cascade Hypothesis: From Anti-A $\beta$  Therapeutics to Auspicious New Ways for Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(16), 1-34.

Van Marum RJ. Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2009, 5, 237-247.

Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias, *Lancet*, 2015, 386(10004), 1683–1697.

What Causes Alzheimer's Disease?, <https://www.nia.nih.gov>, pristupljeno 3.6.2024.

Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P. Memantine hydrochloride. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2004, 3(2), 109-110.

Wojtunik-Kulesza K, Rudkowska M, Orzeł-Sajdłowska A. Aducanumab—hope or disappointment for Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2023, 24, 1-17.

Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease. *Dementia and neurocognitive disorders*, 2016, 15(4), 115–121.

Yoon CH, Groff C, Criss O. Lecanemab: A Second in Class Therapy for the Management of Early Alzheimer's Disease. *Innovations in pharmacy*, 2024, 15(1), 1-11.

Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(15), 1-29.

Zhang XX, Tian Y, Wang ZT. et al. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2021, 8(3), 313–321.

Zorc B. Farmaceutska kemija, odabrana poglavlja. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, 48-53.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## NOVE FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ALZHEIMEROVE BOLESTI

Klara Vicić

### SAŽETAK

Alzheimerova bolest (AD) je progresivna neurodegenerativna bolest koja uzrokuje značajan pad kognitivnih funkcija i kvalitete života oboljelih. Ovaj diplomski rad istražuje farmakoterapijske mogućnosti liječenja AD-a, uključujući postojeće i nove pristupe. Rad se fokusira na nekoliko ključnih aspekata:

1. **Inhibitori acetilkolinesteraze:** Donepezil, rivastigmin i galantamin su odobreni lijekovi koji djeluju povećanjem razine acetilkolina u mozgu, što može privremeno poboljšati ili stabilizirati simptome AD-a.
2. **Antagonisti NMDA receptora:** Memantin je lijek koji se koristi za liječenje umjerene do teške AD-a, djelujući na glutamatni sustav kako bi se smanjila neurotoksičnost.
3. **Prirodni nootropici:** Istraženi su prirodni spojevi poput ginka, ginsenga, bakope i kurkume, koji imaju potencijalne neuroprotektivne učinke.
4. **Novija saznanja iz kliničkih studija:** Proučeni su novi lijekovi poput adukanumaba, lekanemaba, donanemaba i AXS-05 koji ciljaju različite patofiziološke mehanizme AD-a, uključujući smanjenje amiloidnih plakova i upalnih procesa.

Zaključno, unatoč trenutnom nedostatku lijeka koji bi mogao zaustaviti ili preokrenuti tijek AD-a, istraživanja u farmakoterapiji pružaju nadu za budućnost u smislu boljeg upravljanja simptomima i poboljšanja kvalitete života oboljelih. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvili učinkoviti tretmani koji bi ciljali temeljne uzroke bolesti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 61 stranicu, 9 prikaza, 1 tablicu i 83 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, inhibitori acetilkolinesteraze, antagonisti NMDA receptora, kliničke studije faze III

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Daniela Amidžić Klarić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj, 2024.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### NOVEL PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF ALZHEIMER DISEASE

Klara Vicić

### SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that significantly impairs cognitive functions and quality of life. This thesis explores the pharmacotherapeutic options for treating AD, including existing and emerging approaches. The study focuses on several key aspects:

1. **Acetylcholinesterase inhibitors:** Donepezil, rivastigmine, and galantamine are approved drugs that work by increasing acetylcholine levels in the brain, which can temporarily improve or stabilize AD symptoms.
2. **NMDA receptor antagonists:** Memantine is used for moderate to severe AD, acting on the glutamate system to reduce neurotoxicity.
3. **Natural nootropics:** Natural compounds such as ginkgo, ginseng, bacopa, and turmeric are explored for their potential neuroprotective effects.
4. **Recent findings from clinical studies:** New drugs like aducanumab, lecanemab, donanemab, and AXS-05 are studied, targeting various AD pathophysiological mechanisms, including reducing amyloid plaques and inflammatory processes.

In conclusion, despite the current lack of a cure to halt or reverse AD progression, pharmacotherapy research offers hope for better symptom management and improved quality of life for patients. Further research is needed to develop effective treatments targeting the underlying causes of the disease.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 61 pages, 9 figures, 1 table and 83 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, clinical trials phase III

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Daniela Amidžić Klarić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2024