

Farmakoterapija Alzheimerove bolesti

Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease

Vera Folnegović-Šmalc¹, Suzana Uzun¹, Oliver Kozumplik¹, Petra Folnegović-Grošić², Neven Henigsberg¹, Gordana Makarić¹, Mato Mihanović³, Ninoslav Mimica¹

¹Klinika za opću psihijatriju, Psihijatrijska bolnica Vrapče, 10090 Zagreb

²Odjel za psihotraumu, Klinička bolnica Dubrava, 10040 Zagreb

³Psihijatrijska bolnica Jankomir, 10090 Zagreb

Sažetak Demencija je karakterizirana višestrukim kognitivnim deficitima koji uključuju oštećenja pamćenja. Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi. Prevalencija je oko 1% u dobi od 60 godina i raste dvostruko svakih pet godina. U tretmanu osoba s dijagnosticiranom demencijom Alzheimerova tipa danas se najčešće rabe inhibitori kolinesteraze. Najčešće nuspojave pri terapiji inhibitorima kolinesteraze jesu sa strane gastrointestinalnog trakta, umor, glavobolja i vrtoglavica. U bolesnika s demencijom u Alzheimerovoj bolesti (AD) u 80% slučajeva u kliničkoj slici prisutna je agresivnost i agitacija. U tim slučajevima opravdana je upotreba stabilizatora raspoloženja, antipsihotika i benzodiazepina. Dvije trećine demencijom bolesnika u kliničkoj slici imaju depresivne simptome čija prevalencija u AD je 25-30%. Uporaba antidepresiva nužna je u tim slučajevima, a to se posebno odnosi na selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI). U kliničkoj procjeni uspješnosti terapije potrebno je uz klinički pregled bolesnika uzeti u obzir i heteroanamnestičke podatke dobivene od članova obitelji, odnosno skrbnika. Neuropsihologijska procjena, kao i skale opće kliničke procjene, dobri su pokazatelji učinkovitosti provedene terapije. Na temelju toga donosi se odluka o daljnjim oblicima tretmana.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, demencija, farmakoterapija

Summary Dementia is characterised with multiple cognitive deficits which include memory impairment. It is most common in the elderly. The prevalence is around 1% in the age of 60 and increases twice every five years. Inhibitors of acetylcholinesterase are used in the treatment of Alzheimer's disease (AD) presently. Most common side-effects in therapy with inhibitors of acetylcholinesterase are gastrointestinal side-effects, tiredness, headache and dizziness. Aggressiveness and agitation are present in 80% of AD cases. Benzodiazepines, mood stabilizers and antipsychotics are approved in these cases. Two thirds of patients suffering from dementia have depressive symptoms. The prevalence of depressive symptoms in patients with AD is 25-30%. Treatment with antidepressants is necessary in these cases and the first line of treatment are selective serotonin reuptake inhibitors. Beside clinical examination, it is very important to take into consideration heteroanamnesis obtained from the members of the family and caregivers. Neuropsychological estimation, as well as the scales of general clinical estimation, are good indicators for efficacy of the therapy. Based on this, decisions for further therapeutical procedures are made.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, pharmacotherapy

Demencija je klinički sindrom uzrokovan bolešću mozga, obično kroničnog ili progresivnog tijeka sa stečenim višestrukim oštećenjem viših kortikalnih funkcija uključujući pamćenje, mišljenje, shvaćanje, rasuđivanje, orijentaciju, sposobnost učenja, jezik i računanje. Svijest nije pumućena. Kognitivna su oštećenja obično praćena deterioracijom emotivne kontrole, socijalnog ponašanja i motivacije, što katkada može i prethoditi. Da bi se postavila pouzdana dijagnoza demencije u skladu s recentnim klasifikacijama, navedeni simptomi i oštećenja moraju biti prisutni najmanje šest mjeseci.

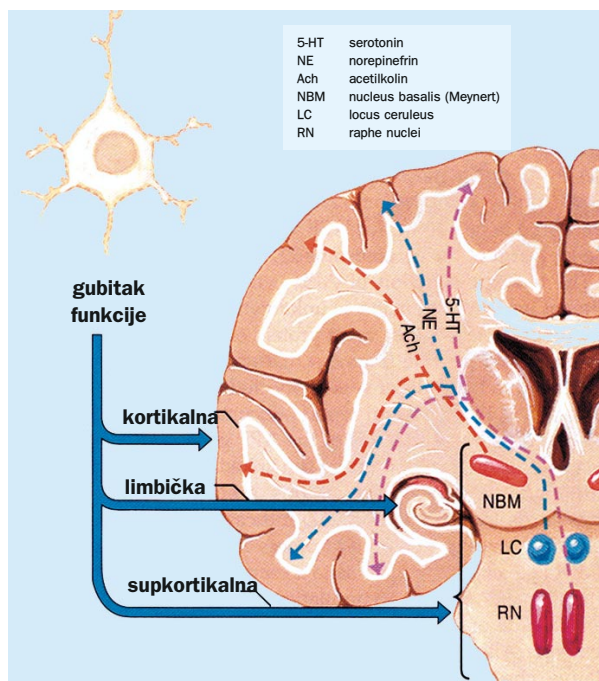
Danas je poznato više od 50 bolesti koje mogu uzrokovati demenciju, od kojih je najčešća Alzheimerova bolest, koja čini dvije trećine svih demencija (1).

Epidemiologija AD

Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi; prevalencija je oko 1% u dobi od 60 godina i raste dvostruko svakih pet godina, tako da u dobi od 85 godina prevalencija iznosi između 30 i 40% (2, 3). S obzirom na to da se životni vijek produljuje, prevalencija demencija pokazuje tendenciju porasta.

Etiologija AD

Epidemiološke studije su pokazale da su starenje, nasljeđivanje specifičnih gena te postojanje specifičnog



Slika 1. Selektivni gubitak disfunkcije neurona na kortikalnoj, limbičkoj i supkortikalnoj razini, pad broja neurotransmitera (19)

lipoproteina ApoE4 usko povezani s povećanim rizikom od nastanka AD, pa se smatraju rizičnim čimbenicima za nastanak ove bolesti (4) (slika 1).

Rezultati istraživanja upućuju na poremećaj u kolinergičkoj transmisiji, i to i u demenciji u Alzheimerovoj bolesti s ranim i kasnim početkom. Enzimi potrebni za sintezu i razgradnju acetilkolina sniženi su za 30% u bolesnika s AD u odnosu na kontrolnu populaciju (5). Studije također pokazuju da je u AD smanjen broj nikotinskih receptora, kao i presinaptičkih M2-muskarinskih receptora, ali da su postsinaptički M1-muskarinski receptori očuvani (5). Rezultati studija također pokazuju da je razina noradrenalina i njegovih metabolita snižena u različitim regijama mozga i da je to u korelaciji s težinom kliničke slike u bolesnika s AD. Razina dopaminhidroksilaze također je snižena (6). Studije potvrđuju da je kortikalna razina dopamina u granicama referentnih vrijednosti, dok je serotoninergički sistem značajno oštećen. Opisani serotoninergički deficiti u korelaciji su sa stupnjem kognitivnih oštećenja i poremećajima ponašanja u bolesnika s AD. Važnu ulogu u etiologiji AD ima GABA-ergički sustav kao glavni inhibitorni neurotransmitterski sustav u SŽS-u. Studije pokazuju da je snižena aktivnost GABA sustava u temporalnom korteksu u mladih bolesnika s AD. U mladih bolesnika s AD nađena je također snižena razina noradrenalina i somatostatina. Skupina autora zaključuje da je gubitak neurona u Meynertovoj jezgri značajan u kliničkim slikama demencije u Alzheimerovoj bolesti s ranim početkom. Druga skupina autora našla je bimodalnu distribuciju neurona u locus caeruleusu (1, 7). U novije se vrijeme veća pozornost u izučavanju AD posvećuje

izučavanju NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora, što je već doseglo nivo i terapijske implementacije.

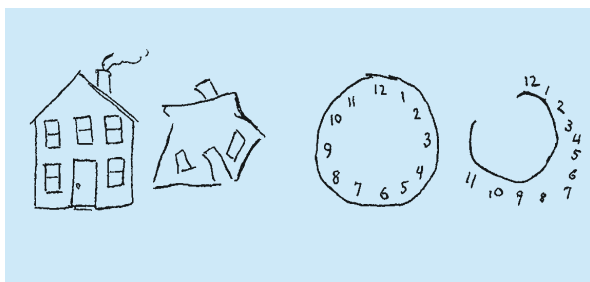
Dijagnostički kriteriji

Demencija u Alzheimerovoj bolesti (AD) zbog svojih socijalnih i ekonomskih implikacija važan je javnozdravstveni problem suvremenog svijeta (1). Primarna je zadaća kliničara prepoznavanje sindroma demencije i određivanje njegova uzroka. Na postojanje demencije upućuje pojava kognitivnih smetnja i otežano obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Anamneza bi trebala biti usmjerena na specifične kognitivne promjene, promjene ponašanja, kao i na njihovu dinamiku tijekom određenog razdoblja (8). Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) demencija je definirana kao deterioracija u području pamćenja i mišljenja, u tolikoj mjeri da oštećuje socijalno funkcioniranje bolesnika (9). Oštećenja pamćenja obuhvaćaju upamćivanje, zadržavanje i reprodukciju upamćenog sadržaja. Kriteriji za demenciju prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja (DSM-IV) uključuju razvoj multiplih kognitivnih deficita, poremećaj pamćenja i barem jedan od sljedećih kognitivnih poremećaja: afaziju, apraksiju, agnoziju ili poremećaj u izvršnom funkcioniranju (10). Navedeni deficiti moraju uzrokovati pad nivoa radnog i socijalnog funkcioniranja.

Zaključno možemo reći da na prisutnost AD, progresivnog i globalnog poremećaja kognitivnih sposobnosti upućuju sljedeći simptomi:

- gubitak pamćenja, osobito za nedavne događaje,
- teškoće u učenju i zadržavanju novih informacija,
- teškoće u vremenskoj i prostornoj orijentaciji,
- teškoće u izvršavanju složenijih zadataka,
- poremećaj sposobnosti prosuđivanja,
- poremećaj u vizualno-perceptivnoj orijentaciji (slika 2),
- poremećaj govora i
- poremećaj ponašanja.

Za AD je karakteristično da je pojava jednog ili više ovih simptoma postupna i u pravilu pokazuje progresiju tijekom nekoliko mjeseci.



Slika 2. Prikaz poremećaja spoznajnih funkcija

Mjerni instrumenti u demenciji

Brza procjena kognitivnih sposobnosti nužna je za postavljanje početne dijagnoze demencije. Upravo stoga se ocjenske skale primjenjuju u bolesnika s demencijom za karakterizaciju psihopatologije, ocjenu psihosocijalnog funkcioniranja te mjerenje očuvanosti ranije stečenih funkcija. Najčešći instrument za monitoriranje kognitivnog oštećenja je Mini mental state examination (MMSE) za čije je ispunjavanje potrebno 5 do 10 minuta, a maksimalni broj bodova koji se može postići je 30. U mnogim zemljama MMSE postao je obvezni dio rutinskog psihijatrijskog pregleda (11, 12). Alzheimer disease assessment scale (ADAS) mjeri također kognitivno funkcioniranje, memoriju, koncentraciju, raspoloženje, poremećaje u ponašanju i sastoji se od 21 čestice. Vrijeme potrebno za ispunjavanje ove skale je oko 45 minuta (13). Za ocjenu kognicije u teških demencijom bolesnika rabi se Severe impairment battery (SIB), a Multidimensional observation scale for elderly subjects (MOSES) za ocjenu kognitivnog i psihosocijalnog funkcioniranja (13). Za karakteriziranje psihopatologije u bolesnika s demencijom rabi se i Neuropsychiatric inventory (NPI) odnosno njegova varijanta Neuropsychiatric inventory/Nursing home version (NPI/NH) za bolesnike koji su smješteni u institucije (13). Za ocjenu manifestacije i frekvencije agitacije u demencijom bolesnika rabi se Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) (13). Gresham Ward Questionnaire rabi se također za procjenu kognitivnih oštećenja u demencijom bolesnika (11). Blessed's Dementia Scale rabi se za dobivanje heteropodataka o bolesnikovu stupnju funkcioniranja unatrag šest mjeseci (11). Geriatric Mental State Schedule je semistrukturirani intervju za procjenu bolesnikova kognitivnog funkcioniranja (11). Osim navedenih u procjeni stupnja kognitivnog oštećenja rabe se: Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX), Crichton Geriatric Behaviour Rating Scale, Clifton Assessment Schedule, Stochton Geriatric Rating Scale, Present Behavioural Examination (PBE), Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assess-

ment of Dementia (MOUSEPAD), Performance Test of Activities of Daily Living (PADL) i Vineland Social Maturity Scale (1, 11). Većina navedenih skala primjenjuje se u psihijatrijskoj praksi, a dio rabe psiholozi.

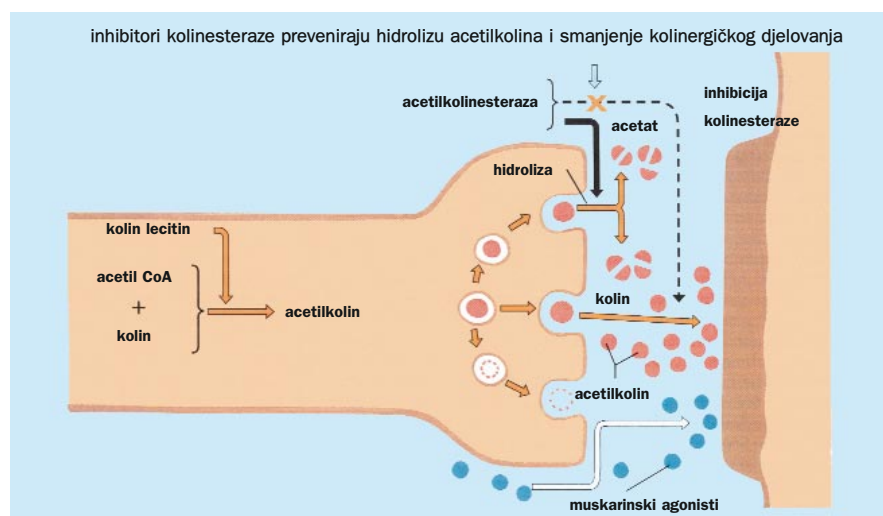
Psihofarmaci u liječenju AD

Napredak u medicini mijenja naše poglede na liječenje AD. Lijekovi koji su ranije bili u uporabi jesu psihostimulansi, vazodilatatori, ergoloidi i nootropici. Prema suvremenim teorijama kognitivni simptomi AD posljedica su deficita kolinergičke neurotransmisije. Povišenje kolinergičke neurotransmisije može se postići na više načina, uključujući povećanje sinteze acetilkolina, smanjenje hidrolize, povećanje oslobađanja iz presinaptičkih završetaka i izravna stimulacija postsinaptičkih kolinergičkih receptora (14) (slika 3).

Lijekove koji se danas rabe za liječenje AD možemo klasificirati kao:

- prekursore acetilkolina,
- inhibitore acetilkolinesteraze,
- kolinergičke agoniste (muskarinske i nikotinske agoniste) (15).

Terapija prekursorima acetilkolina kao što su kolin i lecitin bila je predmet mnogih kliničkih ispitivanja, ali budući da rezultati kliničkih studija nisu potvrdili učinkovitost, taj je oblik liječenja napušten (16, 17). Danas su lijek izbora za liječenje AD inhibitori kolinesteraze. Godine 1993. tetrahydroaminoakridin je bio prvi psihofarmak koji je odobren specifično za liječenje kognitivnih simptoma u AD. Riječ je o centralno djelujućem, nekompetitivnom reverzibilnom inhibitoru acetilkolinesteraze (AChE) i butirilkolinesteraze (BChE) (18). Lijek se pokazao učinkovit u terapijskim dozama od 120 do 160 mg na dan, ali je zbog hepatotoksičnosti napušten u terapiji. Od inhibitora AChE potrebno je spomenuti donepezil koji je piperidinski visokoselektivni reverzibilni inhibitor AChE. Terapija donepezilom počinje se u dnevnoj dozi od



Slika 3. Prikaz djelovanja inhibitora kolinesteraze

5 mg i može se povećati do 10 mg na dan. Rezultati kliničkih istraživanja pokazali su da donepezil umjereno poboljšava kognitivne funkcije u bolesnika s blagim ili umjerenim AD. Procjena općeg kliničkog statusa također je pokazala poboljšanje u bolesnika tretiranih navedenim lijekom. Najčešće su nuspojave sa strane gastrointestinalnog trakta, vrtoglavica, umor te mišićni grčevi (18). Rivastigmin oblikuje karbamilirani kompleks s enzimom uzrokujući pseudoireverzibilnu inhibiciju AChE i BChE. Ima selektivno djelovanje u SZS-u, s posebnom aktivnošću u korteksu i hipokampusu. Tijekom kliničkih studija učinkovitim su se pokazale doze od 6 do 12 mg na koje je zapaženo poboljšanje kognitivnih funkcija uz očuvanje dnevnih aktivnosti i poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Najčešće nuspojave navedenog lijeka su sa strane gastrointestinalnog trakta, glavobolja i umor (18). Galantamin je fenantrenski alkaloid koji je bio originalno ekstrahirano iz korijena biljke iz porodice Arylidaceae. Danas je razvijen i sintetski način dobivanja supstancije. Riječ je o specifičnom, kompetitivnom i reverzibilnom AChE inhibitoru. Galantamin je i alosterički modulator na nikotinskim kolinergičkim receptorskim mjestima te potencira kolinergičku nikotinsku transmisiju. U kliničkoj je primjeni u dozi od 24 mg na dan. Prema rezultatima kliničkih studija galantamin je pokazao učinkovitost u globalnoj ocjeni, kognitivnim testovima, procjeni dnevnih aktivnosti i ponašanju. Profil nuspojava uključuje smetnje sa strane gastrointestinalnog trakta, vrtoglavicu, umor i uznemirenost (18).

Klinička ispitivanja ostalih inhibitora AChE, kao što su metrifonat, fizostigmin i eptastigmin, napuštena su zbog ozbiljnih nuspojava tijekom njihove primjene. Isto tako bilo je prekinuto istraživanje velnacrina i kvilostigmina (18). Kolinergički agonisti (muskarinski i nikotinski) nisu pokazali zadovoljavajuću efikasnost na kognitivne funkcije u terapijskim dozama (18). Ekscitatorne aminokiseline kao što su glutamat i aspartat mogu putem stimulacije NMDA receptora poboljšati pamćenje, ali u slučaju prekomjerne stimulacije mogu biti neurotoksični (18). Od glutamatnih modulatora potrebno je spomenuti memantin koji je originalno upotrebljavan kao anti-spastik, a djeluje kao nekompetitivni antagonist NMDA receptora blokirajući glutamatne receptorske kanale i omogućujući aktivnost receptora (18). Lijek je već dostupan u nekim europskim zemljama za liječenje spasticiteta i/ili demencije. Nervni čimbenik rasta (NGF) u kliničkim je istraživanjima pokazao djelovanje na porast broja nikotinskih vezivnih mjesta, ali za sada ne postoje jasni dokazi o djelovanju na kogniciju (1). Od modulatora glijna stanica klinički je ispitivan propentofilin, derivat ksantina koji inhibira preuzimanje adenoзина i fosfodiesteraze. Navedeni lijek napušten je zbog hepatotoksičnosti (4).

U kliničkim su ispitivanjima bili selegilin, čiji su terapijski učinci povezani s antioksidacijskim i neuroprotektivnim svojstvima, te vitamin E, ginko, neki protuupalni lijekovi i estrogen (4). U bolesnika s AD u 80% slučajeva u kliničkoj slici prisutna je agresivnost i agitacija. U tim slučajevima opravdana je upotreba benzodiazepina, stabilizatora raspoloženja i antipsihotika. Dvije trećine

dementnih bolesnika u kliničkoj slici imaju depresivne simptome čija prevalencija u AD je 25-30%. Uporaba je antidepresiva u tim slučajevima nužna, a to se posebno odnosi na SSRI. Uporaba antipsihotika opravdana je u delirantnim stanjima koja karakteriziraju konfuzija i dezorijentiranost s akutnim početkom, uz poremećaj svijesti i opažanja. Poremećaji ritma sna i budnosti, što uključuje nesanicu, smetnje prosnivanja te noćna konfuzna stanja, tretiraju se hipnoticima. Starija populacija ima povećanu osjetljivost na lijekove, što je rezultat promjena u farmakodinamici (promjene broja neurona, promjene receptora i vezanja za receptore) i farmakokinetici (promjene u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu, izlučivanju i vezanju proteina), vezanih uz starenje (16, 17).

Promjene u metabolizmu jetre uključuju pad učinka prvog prolaska, kao i pad oksidacije, redukcije i hidrolize (faza I enzimatske reakcije) lijekova. Sukladno tomu, metabolizam lijekova pri prvom će prolasku imati povećanu bioraspodjelivost. Lipofilni lijekovi će pokazivati povećani volumen distribucije, dok će za hidrofilne lijekove volumen distribucije biti smanjen. Lijekovi koji imaju povećani volumen distribucije i smanjeni jetreni klirens (npr. diazepam), kao i lijekovi kojima je za biotransformaciju potrebna oksidacija će, sukladno tomu, imati dulji poluživot. Bubrežni klirens opada postupno s dobi, što može utjecati na klirens mnogih lijekova (16, 17).

Kao rezultat ovakve povećane osjetljivosti trebale bi se rabiti najniže učinkovite doze lijekova (po pravilu: kreni s niskim dozama, postupno povisuj dozu i često prati učinkovitost liječenja) (16). Uvijek treba prepoznati moguće razloge neuzimanja lijekova, uključujući socijalne (samački život, materijalna situacija), tjelesne (gubitak sluha i vida), popratnu bolest i kognitivne čimbenike.

Također je potrebno razmotriti mogućnost istodobne uporabe lijekova koji međusobno interferiraju, kao i toksičnost lijekova kada pacijent pokazuje kognitivne promjene, poremećaje pažnje ili promjene ponašanja. Potrebno je izbjegavati polipragmaziju, s obzirom na to da kod starijih osoba postoji povećana opasnost od komplikacija zbog interakcija lijekova. Potrebno je također naglasiti da će lijekovi koji imaju veći afinitet vezanja za proteine imati i povišenu koncentraciju u plazmi ako je nivo albumina snižen. Potrebno je izbjegavati lijekove koji kod starijih mogu uzrokovati padove, pogotovo sedative-hipnotike, fenobarbiton i fenitoin. Nadalje, potrebno je razmotriti i druge mogućnosti tretmana kao što su psihoterapijske i socioterapijske metode liječenja.

U ostale mjere zbrinjavanja bolesnika s AD treba uključiti:

- edukaciju bolesnika i članova obitelji,
- aktivno sudjelovanje socijalne službe,
- aktivno sudjelovanje patronažne službe,
- stručnu potporu radu dnevnih stacionara,
- trajno zbrinjavanje bolesnika u teškoj stupnju bolesti i
- osnivanje udruga bolesnika, odnosno članova obitelji.

Izbor psihofarmaka

1. Inhibitori acetilkolinesteraze (AChE)

Donepezil

Terapija donepezilom počinje u dnevnoj dozi od 5 mg i može se povisiti do 10 mg na dan. U terapijskim dozama donepezil umjereno poboljšava kognitivne funkcije u bolesnika s blagom ili umjerenom AD. Najčešće nuspojave su sa strane gastrointestinalnog trakta, te vrtoglavica, umor i mišićni grčevi.

Rivastigmin

Tijekom kliničkih studija učinkovitost su se pokazale doze od 6 do 12 mg na koje je zapaženo poboljšanje kognitivnih funkcija uz očuvanje dnevnih aktivnosti i poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Najčešće nuspojave navedenog lijeka su sa strane gastrointestinalnog trakta, te glavobolja i umor.

Galantamin

U kliničkoj je primjeni u dozi od 24 mg na dan. Pokazao je učinkovitost u globalnoj ocjeni, kognitivnim testovima, procjeni dnevnih aktivnosti i ponašanju. Profil nuspojava uključuje smetnje sa strane gastrointestinalnog trakta, zatim vrtoglavicu, umor i uznemirenost.

2. Antidepresivi

Izbor pojedinog antidepresiva osniva se na profilu nuspojava i obilježjima pojedinog bolesnika. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) prva su linija liječenja iako triciklički antidepresivi ili novi lijekovi kao što je venlafaksin mogu biti bolji izbor za pojedine bolesnike. Triciklički lijekovi trebali bi se upotrebljavati s oprezom, a inhibitori monoamino oksidaze trebali bi se izbjegavati. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i moklobemid bolje se podnose i imaju manje kardijalnih nuspojava. Između antidepresiva iz skupine SSRI, poluživot sertralina i citaloprama je produljen kod starijih osoba. Ako je potrebno uvesti triciklički antidepresiv, nortriptilin se bolje podnosi. Amoksapin bi trebalo izbjegavati zbog njegova potencijala izazivanja EPS-a u populacije koja je rizična za ovu pojavu. Isto vrijedi za tricikličke lijekove s većim stupnjem antikolinergičke aktivnosti. Trebalo bi, također, pratiti ortostatsku hipotenziju. Od MAO-inhibitora u obzir dolaze samo reverzibilni. Potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

3. Antipsihotici

Antipsihotici su indicirani u liječenju psihotičnih poremećaja u okviru demencije. Kada je njihova uporaba opravdana, treba ih rabiti u što nižim dozama (polovina

do trećine doze za mlade odrasle osobe) i titrirati mnogo sporije uz redovito praćenje. Visokopotentni antipsihotici kod starije populacije češće uzrokuju akatiziju i parkinsonizam, dok niskopotentni antipsihotici češće uzrokuju sedaciju, konfuziju, delirij te ortostatsku hipotenziju i periferne antikolinergične učinke. Korisno je kod starijih osoba svaka tri mjeseca pratiti eventualnu pojavu parkinsonizma i tardivne diskinezije, i to posebno kod počinjanja terapije i regulacije terapijske doze. Od atipičnih antipsihotika klozapin je manje povezan s nastankom EPS-a, ali može uzrokovati sedaciju, posturalnu hipotenziju, povećava rizik od konvulzivnih napada i nastanka agranulocitoze kod starijih osoba te zahtijeva praćenje bijele krvne slike. Sertindol ne bi trebalo rabiti kod starijih zbog kardijalnih nuspojava i interakcija s drugim lijekovima. Risperidon se može rabiti kod starijih, ali njegov poluživot može biti produžen te treba pratiti krvni tlak (16). Potencijal uzrokovanja EPS-a nešto je manji nego kod tipičnih antipsihotika. S obzirom na to da nema dokaza o razlici u učinkovitosti među antipsihoticima, odluka o izboru antipsihotika osniva se više na profilu nuspojava i obilježjima kliničke slike pojedinog pacijenta. S obzirom na profil nuspojava, manje kardijalnih, antikolinergičnih i ekstrapiramidnih nuspojava u odnosu na druge antipsihotike prednost imaju sulpirid i atipični antipsihotici koji su lijekovi izbora ove populacije.

4. Sedativi, hipnotici

Benzodiazepini se rabe u liječenju pacijenata s izrazitom anksioznošću te kod pacijenata koji imaju povremene epizode agitacije. Nuspojave uključuju sedaciju, pogoršanje kognitivnih sposobnosti, delirij te povećani rizik od padova. Preporučuju se lorazepam i oksazepam koji nemaju aktivnih metabolita i ne metaboliziraju se u jetri. U terapiji poremećaja ritma sna i budnosti rabe se hipnotici (zolpidem, midazolam). Lijekove s visokim stupnjem antikolinergične aktivnosti trebalo bi rabiti s oprezom.

5. Stabilizatori raspoloženja

Antikonvulzivi (karbamazepin i valproat) rabe se kao stabilizatori raspoloženja u nepsihotičnih bolesnika s poremećajima ponašanja. Litij i beta-blokatori se ne preporučuju zbog profila nuspojava. Preporučuje se redovito praćenje EKG-a kod starijih osoba koje uzimaju tricikličke lijekove, tipične antipsihotike i litij. S obzirom na profil nuspojava, tioridazin je potrebno izbjegavati.

Zaključak

Inhibitori AChE još su lijek izbora za liječenje AD. Od njih se u praksi rabe donepezil, rivastigmin i galantamin. Njihovo propisivanje regulirano je posebnim uputama HZZO-a. U terapiji depresivnih simptoma, kod AD bolesnika, kao prva se linija liječenja rabe SSRI antidepresivi. Triciklički se antidepresivi moraju rabiti s velikim oprezom, s obzirom na profil nuspojava. Opravdana je i

uporaba MAO inhibitora. U psihotičnim stanjima u okviru AD indicirani su antipsihotici. Odluka o izboru antipsihotika osniva se na profilu nuspojava i obilježjima kliničke slike pojedinog pacijenta. S obzirom na profil nuspojava, manje kardijalnih, antikolinergičnih i ekstrapiramidnih nuspojava u odnosu na druge antipsihotike prednost imaju sulpirid i novi antipsihotici (20), što ih čini lijekovima izbora u ovoj populaciji. U terapiji anksioznih i agitiranih bolesnika rabe se benzodiazepini, ponajprije lorazepam i oksazepam koji nemaju aktivnih metabolita i ne metaboliziraju se u jetri. U terapiji poremećaja

ritma sna i budnosti preporučuju se hipnotici pri čemu se prednost vidi kod nebenzodiazepinskih. Svakako bi trebalo izbjegavati lijekove s visokim stupnjem antikolinergičke aktivnosti. Stabilizatori raspoloženja rabe se u bolesnika s AD koji imaju poremećaj ponašanja u kliničkoj slici.

Na kraju treba istaknuti važnost provođenja edukativnih i socioterapijskih programa i samih bolesnika i članova njihovih obitelji s posebnim osvrtom na poboljšanje kvalitete življenja jednih i drugih.

Literatura

- GAUTHIER S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. London: Martin Dunitz Ltd, 1996.
- HEYMAN A, WILKINSON WE, STAFFORD JA, HELMS MJ, SIGMON AH, WEINBERG T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology* 1984; 15: 335 - 41.
- FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, FOLNEGOVIĆ Z, UZUN S, VILBIĆ M, DUJMIĆ S, MAKARIĆ G. Psychotrauma Related to War and Exile as a Risk Factor for the Development of Dementia of Alzheimer's Type in Refugees. *Croat Med J* 1997; 38(3):273 - 6.
- LISHMAN WA. Organic psychiatry. The Psychological consequences of cerebral disorder. Third edition. London: Blackwell Science Ltd, 1999.
- BLESSED G. Biochemistry of dementia. Chichester: Roberts PJ, John Wiley, 1980.
- COREY-BLOOM J, THAL LJ, GALASKO D et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45: 211-8.
- HESTON LL, MASTRI AR, ANDERSON E, WHITE J. Dementia of the Alzheimer type. Clinical genetics, natural history and associated conditions. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 1085 - 90.
- BABIĆ T, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, HENIGSBERG N. Racionalna dijagnostika i liječenje Alzheimerove bolesti. *Neurol Croat* 1999; 48(1):61 - 6.
- Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja (MKB-10). Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
- Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik duševnih poremećaja, DSM-IV. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996.
- JACOBS DM, SANO M, DOONEIEF G, MARDER K, BELL KL, STERN Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:957 - 62.
- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, McHUGH PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the children. *Journal of psychiatric research* 1975; 12: 189 - 98.
- MIMICA N, UZUN S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Mjerni instrument u demenciji. Treći hrvatski psihijatrijski kongres, Sažeci radova, Osijek, 25.-28. rujna, 2002: 118-9.
- DUDAI Y. The neurobiology of memory. Concepts, findings, trends. New York: Oxford University Press, 1989.
- UZUN S, MIMICA N, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Suvremena farmakoterapija demencija. Treći hrvatski psihijatrijski kongres, Sažeci radova, Osijek, 25.-28. rujna, 2002: 118.
- McCONNELL H, DUFFY J. Geriatric Neuropsychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
- McCONNELL H, SNYDER PJ. Handbook of Neuropsychology and Aging. New York: Plenum Press, 1998.
- NEWCOMER JW, FARBER NB, OLNEY, JW. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues in clinical neuroscience* 2000; 2(3):219 - 32.
- PENDLEBURY WW, SOLOMON PR. Alzheimer's Disease in Clinical Symposia 1996; 48(3)
- STREET JS, CLARK WS, GANNON KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57:968-76.