

SMERNICE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI ZA ALZHEIMERJEVO BOLEZEN

GUIDELINES FOR DRUG TREATMENTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Maja Klarendić¹, Gorazd B. Stokin^{2,3}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Mednarodni klinični raziskovalni center,
Univerzitetna bolnišnica Sv. Ane, Pekarska 53,
65691 Brno

³ Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in
nevrolško intenzivno terapijo, Nevrolška klinika,
1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: gbstokin@alumni.ucsd.edu;
gorazd.stokin@fnusa.cz.

Seznam kratic

AB: Alzheimerjeva bolezen

AhE: Acetilholin esteraza/ni

NMDA: N-metil-D-aspartat/ni

POVZETEK

AB zdravimo predvsem s kognitivnimi modulatorji: inhibitorji AhE in antagonistom NMDA receptorjev. Evropske smernice zdravljenja AB, podobno kot tudi druge, priporočajo, da z inhibitorji AhE zdravimo blago do zmerno obliko demence zaradi AB, z antagonisti NMDA receptorjev pa predvsem hudo demenco zaradi AB. Sočasno zdravljenje demence zaradi AB z obema kognitivnima modulatorjema se ni potrdilo kot bolj učinkovito. Čeprav nobeno od obstoječih zdravil za zdravljenje demence zaradi AB ne ozdravi ali prepreči napredovanje demence zaradi AB je vrsta razsikav dokazala ugoden učinek kognitivnih modulatorjev na upočasnitev napredovanja kognitivnega upada, izgube samostojnosti pri vsakodnevnih opravilih kot tudi pri lajšanju vedenjskih in psiholoških simptomov demence. V obdobju blagega kognitivnega upada zaradi AB kognitivni modulatorji niso indicirani kot tudi nobeno drugo zdravilo.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is treated mainly with cognitive modulators, which fit in one of the two main types of medication - cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists - which work in different ways. European guidelines for drug treatments of Alzheimer's disease, like many others, suggest the use of cholinesterase inhibitors in mild to moderate dementia due to Alzheimer's disease, and NMDA receptor antagonists predominantly for severe dementia caused by Alzheimer's disease. Treatment using both cognitive modulators concurrently did not prove to be more efficient. Even though no existing drug for the treatment of dementia caused by Alzheimer's disease cures or stops the progress of the disease, a variety of studies has shown a beneficial effect of the cognitive modulators on the slowing of cognitive decline, loss of independence in everyday tasks, as well as amelioration of behavioural and psychological symptoms of dementia. During mild cognitive decline due to Alzheimer's, cognitive modulators are not indicated, nor are any other drugs.



1 UVOD

AB predstavlja vzrok demence v 60 % vseh primerov demence in je s tem njej najpogostejši vzrok(9). 6 % - 8 % ljudi starejših od 65 let in skoraj 30 % ljudi starejših od 80 let ima demenco zaradi AB (5,6). Pogostejši simptomi AB se odražajo v oškodovanosti spominskih in izvršilnih sposobnosti, ki s časom postanejo tako okrnjene, da povzročijo izgubo samostojnega opravljanja vsakodnevnih opravil. Tem kognitivnim simptomom se pogosto pridružijo vedenjski in psihološki simptomi demence, kot sta na primer nemir in razdražljivost.

AB povzroči upad številnih nevrotransmiterjev, kot so acetilholin, glutamat, serotonin, somatostatin in kortikotropini sproščujoči factor (7). Med naštetimi nevrotransmiterji igra pomembno vlogo pri upadu kognitivnih sposobnosti acetilholin oziroma njegovo pomanjkanje. Posledično sestavljajo ključno skupino kognitivnih modulatorjev inhibitorji AhE. Slednji povečujejo koncentracijo acetilholina v možganih. Podlaga za razvoj holinesteraznih inhibitorjev je bila "holinergična hipoteza", ki pravi, da napredujoča izguba živčnih celic, ki za signaliziranje uporabljajo acetilholin, in posledičen upad količine acetilholina korelirata s kognitivnim upadom pri AB.

V nasprotju s primankljajem zgoraj omenjenega prenašalca je za AB značilna tudi povišana koncentracija glutamata, ki s svojim delovanjem poškoduje okoljne celice. Kontinuirana stimulacija NMDA receptorjev z glutatom namreč povzroči kaskado biokemičnih reakcij, ki poškodujejo okolne živčne celice katere s časom odmrejo. Tako predstavljajo antagonisti NMDA receptorja drugo skupino kognitivnih modulatorjev, ki z inhibicijo glutamatne poti upočasnijo oziroma do neke mere zavrejo propadanje živčnih celic.

2 NAČIN DELOVANJA KOGNITIVNIH MODULATORJEV

2.1 INHIBITORJI AHE

Donepezil, galantamin in rivastigmin zavirajo encim AhE, ki v možganih razgraja nevrotransmitter acetilholin. Povečana

koncentracija acetilholina izboljša komunikacijo med živčnimi celicami, ki signalizirajo z acetilholinom, kar doprinese h izboljšanju oziroma ali stabilizaciji kognitivnih sposobnosti AB. Vsi trije inhibitorji AhE delujejo na podoben način, pri določenih ljudeh pa lahko posamezno zdravilo doseže boljši učinek kot druga dva; razlike pridejo morda bolj do izraza pri neželenih učinkih.

Večina raziskav kaže na to, da naj bi imelo korist od zdravljenja kognitivnega upada pri AB z inhibitorji AhE v smislu izboljšanja oziroma stabilizacije kognitivnih sposobnosti med 40 % do 70 % bolnikov (1, 4, 12). Ta učinek zdravljenja kognitivnega upada pri AB je lahko tudi začasen s povprečnim izboljšanjem simptomov v obdobju 6 do 12 mesecev. Raziskava Alzheimer's Society v Veliki Britaniji (2), ki je zajela 4000 bolnikov z AB, je ugotovila izboljšanje spominskih oziroma kognitivnih sposobnosti kot tudi občutka motivacije in samozavesti ter zmanjšan nivo anksioznosti v skupini zdravljeni z inhibitorjem AhE v primerjavi s skupino, ki inhibitorja ni prejela. Inhibitorji AhE so registrirani za zdravljenje blage do zmerne demence zaradi AB, pri hudi demenci zaradi AB pa ne, čeprav vedno več raziskav podpira uporabo inhibitorjev AhE tudi pri tem najbolj napredovalem obdobju bolezni (1,10).

2.2 ANTAGONISTI NMDA RECEPTORJEV

Delovanje antagonista NMDA receptorjev oziroma memantina je bolj zapleteno od delovanja inhibitorjev AhE. Memantamin blokira nevrotransmitter glutamata. Pri AB se ob propadanju živčnih celic glutamat v velikih količinah izloča in s tem nadalje poškoduje živčne celice. Memantin zavira škodljivi učinek glutamata z zaviranjem njegova vstopa v živčne celice preko NMDA receptorjev in s tem na nek način zaščiti živčne celice. Raziskave so pokazale, da lahko memantin začasno upočasnjuje napredovanje kognitivnega upada. Memantin je registriran za zmerno do hudo in hudo demenco zaradi AB. Lahko ga uporabljamo tudi pri bolj zgodnjem obdobju demence, če bolnik ne prenaša inhibitorje AhE. Raziskave nakazujejo tudi ugoden učinek memantina, kot tudi inhibitorjev AhE, pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomih demenc (12).

2.3 INHIBITOR AHE IN ANTAGONIST NMDA RECEPTORJA SOČASNO

Nekaj raziskav je prikazalo, nekaj raziskav pa zavrglo, ugoden učinek sočasnega zdravljenja zmerne do hude oblike demence zaradi AB z inhibitorjem AhE in antagonistom

NMDA receptorjev. Evropske smernice posledično ne priporočajo sočasnega zdravljenja AB z inhibitorjem AhE in antagonistom NMDA receptorja.

opazili ob začetku jemanja zdravil, sporočijo svojemu zdravniku. Nobeno od zdravil za zdravljenje AB tudi ne povzroča zasvojenosti.

3 NEŽELENI UČINKI

Načeloma bolniki dobro prenašajo tako inhibitorje AhE kot antagonist NMDA receptorjev, se pa neželeni učinki razlikujejo od posameznika do posameznika. Pomembno je, da bolnikom in njihovim svojcem razložimo možne neželene učinke in jih opozorimo, da naj spremembe, ki bi jih

Najpogostejši neželeni učinki inhibitorjev AhE so izguba apetita, slabost, bruhanje in driska, manj pogosto pride do glavobolov, vrtoglavice, utrujenost, nespečnosti in krčev v trebuhu, najbolj nevaren neželeni učinek je zmanjšanje srčnega utripa. Neželeni učinki se redkeje pojavijo, če zdravilo prvi mesec uvajamo v najnižjem priporočenem odmerku. Neželeni učinki antagonist NMDA receptorjev so verjetno redkejši in bolj blagi kot pri inhibitorjih AhE. Najpogosteje pride do glavobolov, vrtoglavice, utrujenosti, zaprtja in povišanega krvnega tlaka.

<p>Simptomi predoziranja z inhibitorji AhE, ki zahtevajo takojšnjo medicinsko pomoč (13)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bolečina v prsih • Napredujoča mišična šibkost • Povečano potenje • Povečano slinjenje • Nepravilno, hitro ali plitvo dihanje • Vrtoglavica, omedlevica • Huda slabost • Blede ali modre ustnice, prstne jagodice ali koža • Počasno ali nepravilno bitje srca • Težave z dihanjem • Nenavadna utrujenost • Zelo hudo bruhanje • Konvulzije
<p>Neželeni učinki inhibitorjev AhE, ki lahko sčasoma minejo, je pa potrebno zdravnika obvestiti o njih (13)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bolečina v trebuhu ali abdomnu • Občutek polnosti • Izguba apetita • Blaga zmedenost • Vrtoglavica • Glavobol • Depresija • Halucinacije • Težave s spanjem • Tekoč izcedek iz nosu • Črno blato • Pogosto uriniranje
<p>Neželeni učinki antagonist NMDA receptorjev praktično nikoli niso tako hudi, da bi zahtevali takojšnjo zdravniško pomoč.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zatekanje ali rdečica obraza, rok ali stopal • Meglen vid • Vrtoglavica • Živčnost • Hitro pridobivanje ali izgubljanje teže • Počasnejše ali hitrejše bitje srca • Zvonenje v ušesih



4 NAČIN PREDPISOVANJA ZDRAVILA

Prvo predpisovanje zdravil proti AB mora opraviti zdravnik nevrolog ali psihiater h kateremu bolnika napoti najpogosteje njegov izbrani družinski zdravnik ali zdravnik druge specialnosti. Nevrolog ali psihiater postavi (ali ovrže) diagnozo AB in določi v kakšni meri so simptomi in znaki AB izraženi (blaga kognitivna motnja, blaga, zmerna ali huda demenca). Nevrolog ali psihiater tudi preveri primerčnost bolnika za zdravljenje s kognitivnimi modulatorji. Če ni zadržkov in se bolnik oziroma svojci z zdravljenjem strinjajo, potem predpiše ustrezni kognitivni modulator. Vse nadaljnje recepte za podaljševanje terapije, lahko predpisuje izbrani družinski oziroma drugi zdravnik. Ob zdravljenju AB s kognitivnimi modulatorji je potrebno redno preverjanje kognitivnih sposobnosti vsakih 6–12 mesecev(11). Redno preverjanje kognitivnih sposobnosti je edini način ocenjevanja učinkovitosti kognitivnih modulatorjev.

5 NAČIN JEMANJA ZDRAVIL

Pred uvedbo kognitivnega modulatorja je pomembno pridobiti temeljito anamnezo in bolnika v celoti dobro pregledati. Ob uvedbi kognitivnega modulatorja je potrebno bolniku in svojcem obrazložiti neželene učinke zdravila in morebitni vzrok slednjih tudi ustrezno spremljati. Navadno pričnemo z nižjim odmerkom, ki ga zgolj postopoma višamo. Zaradi neželenih učinkov nekateri bolniki ne morejo prejemati višjih odmerkov. Zato je pomembno, da bolnik in zdravnik dosežeta optimalni odmerek. Najbolj praktično je bolnika naročiti na pregled nekje znotraj 3 mesecev po uvedbi zdravila in ga tudi osebno povprašati po njegovem počutju in spremembah v času uvajanja in dvigovanja odmerka zdravila. Zelo pomembno je preveriti ali bolnik prejema predpisano zdravilo redno in v pravih odmerkih. Pregled kognitivnih sposobnosti opravljamo rutinsko vsakih 6 do 12 mesecev s ciljem ocene učinkovitosti samega zdravila. Preverjanje kognitivnih sposobnosti po uvedbi kognitivnega modulatorja opravi nevrolog, psihiater ali družinski zdravnik.

5.1 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ACETILHOLINESTERAZNIH INHIBITORJEV

5.1.1 Donepezil

Donepezil je najstarejši kognitivnih modulator, ima dolg čas delovanja in je visoko selektiven za AhE. Jemlje se enkrat na dan pred spanjem. Na voljo so 5 mg in 10 mg tablete, v tujini poznajo tudi kapsule s takojšnjim (5 in 10 mg) in upočasnjenim sproščanjem (23 mg). Zdravilo začnemo uvajati s 5 mg dnevnik odmerkom, ki ga po mesecu dni povišamo na 10 mg kar je tudi najvišji dovoljen dnevnik odmerek.

Najpogostejša vzroka zaradi katerih zdravniki donazepil zamenjajo za drugi inhibitor AhE sta njegova neučinkovitost in pa gastrointestinalni neželeni učinki. V primeru neučinkovitosti donazepila je smiselno poskusiti drug inhibitor AhE. V primeru gastrointestinalnih neželenih učinkov je smotro razmisliti ali o menjavi donepezila za drugi peroralno prejemni inhibitor AhE ali pa za zamenjavo olbice zdravil in sicer tablete za transdermalni obliž. Dosedanje raziskave so pokazale, da je v primeru menjave tablet za transdermalni obliž menjava varna in brez poslabšanja simptomov v prehodnem obdobju (8). Čeprav naj bi več kot polovica bolnikov raje uporabljala zdravilo v obliki transdermalnega obliža kot pa v obliki tablete je doslednost prejemanja zdravila ali pa njegova opustitev enaka za obliž kot za tablete.

Primerjave donepezila z rivastigminom pri AB so nakazale morebitno večjo učinkovitost rivastigmina na kognitivne sposobnosti, samostojno opravljanje vsakodnevnih opravil kot tudi na vedenjske in psihološke simptome demence (12). Razsikav, ki primerjajo donepezil z galantaminom je manj in do sedaj niso prikazale večjih odstopanj v končnem rezultatu zdravljenja (12).

5.1.2 Galantamin

Priporočeni uvajalni odmerek galantamina je 2 x 4 mg dnevno prvi mesec, 2 x 8 mg naslednji mesec in nato v vzdrževalnem odmerku 2 x 12 mg dnevno. Če uvajamo kapsule s podaljšanim sproščanjem pričnemo z 8 mg prvi mesec, 16 mg naslednji mesec in nato s 24 mg dnevno dalje. Galantamin je v tujini dostopen tudi kot peroralna raztopina v odmerku 4mg / ml. Najvišja predpisana dnevna doza galantamina ne sme presegati 24 mg dnevno.

5.1.3 Rivastigmin

Rivastigmin je dostopen v obliki peroralne raztopine, kapsul in transdermalnega obliža. Način peroralnega prejemanja

zdravila je 2 krat na dan, navadno zjutraj in zvečer. Bolniki naj prične prejemati zdravilo v odmerku 3 mg dnevno in sicer naj bo odmerek razdeljen v jutranji in večerni. Kasneje se odmerek navadno poveča na 6 do 12 mg na dan. Maksimalni dnevni odmerek rivastagmina je 12 mg na dan.

Rivastigmin je dostopen tudi v obliki transdermalnega obliži in sicer v treh oblikah: obliži, ki preko dneva sprostijo 4.6 mg, 9.5 mg in 13.3 mg zdravila. Transdermalni obliži naj bi imeli v primerjavi s kapsulami manj neželenih učinkov, bolniki pa jih raje uporabljajo, kot razstopino.

V raziskavah, ki so učinkovitost rivastagmina primerjale z učinkovitostjo donezapila in galantamina, je imel rivastagmin v obeh primerih pomembno boljše rezultate tako na kognitivne, kot tudi na vedenjske funkcije (12).

5.2 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ANTAGONISTOV NMDA RECEPTORJEV

5.2.1 Memantin

Memantin je dostopen v obliki 10 mg peroralnih kapljic in v obliki 5 oziroma 10 mg tablet. 10 mg tablete se lahko prepolovijo. Priporočeni uvajalni dnevni odmerek memantina je 5 mg prvi teden, nato 2 x 5 mg drugi teden, 10 mg zjutraj in 5 mg zvečer tretji teden in nato v vzdrževalnem dnevnom odmerku 10 mg zjutraj in 10 mg zvečer.

6 UČINKOVITOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE AB PRI OSTALIH DEMENCAH

Inhibitorji AhE so bili prvo zdravilo registrirano za zdravljenje AB, razviti posebej za ta namen. Ni še povsem znano, ali so lahko koristni tudi pri bolnikih z drugimi oblikami demence, čeprav obstajajo dokazi o njihovi učinkovitosti pri demenci zaradi možgansko-žilne bolezni in pri demenci Lewijevih telesov oziroma pri demenci Parkinsonove bolezni. Raziskave so pokazale, da se pri demenci Lewijevih telesov izboljšajo kognitivne sposobnosti in zmanjšajo apatija in anksioznost kot tudi število prividov in blodenj pri bolnikih, ki so prejeli inhibitor AhE v primerjavi s kontrolno skupino (3).

7 POSKUSNA ZDRAVLJENJA AB IN ZDRAVLJENJE AB V PRIHODNOSTI

Od leta 2000 poteka oziroma je bilo zaključenih več raziskav zdravljenja AB s protitelesi, usmerjenimi proti dvem za AB značilnim patološkim strukturam: amiloidnim ali senilnim leham in tau nevrofibrilarnim pentljam. Čeprav je bila

Zdravilo	Začetni dnevni odmerek	Maksimalni dnevni odmerek	Način jemanja
Donezapil - tablete (5 mg in 10 mg) - kapsule (5 mg in 10 mg) - kapsule s podaljšanim sproščanjem (23 mg)	5 mg	10 mg	Enkrat na dan, zvečer pred spanjem.
Rivastagmin - kapsule (1.5 mg, 3 mg, 6 mg, 12 mg) - peroralna raztopina (1.5 mg/ml, 3 mg/ml, 6 mg/ml, 12 mg/ml) - transdermalni obliži (4.6 mg, 9.5 mg, 13.3 mg)	3 mg v dveh odmerkih	12 mg na dan	Peroralno: dnevni odmerek razdeljen na dva dela, bolniki jemljejo zdravilo dvakrat na dan, zjutraj in zvečer. Transdermalni obliž: bolniki obliž zamenjajo enkrat na dan.
Galantamin - peroralna raztopina (4 mg/ml) - tablete (4 mg, 8 mg in 12 mg) - kapsule s podaljšanim sproščanjem (8 mg, 16 mg, 24 mg)	8 mg na dan, v dveh odmerkih (razen kapsule s podaljšanim sproščanjem v enem odmerku)	24 mg na dan	Vse razen kapsul s podaljšanim sproščanjem, ki jih bolniki jemljejo le enkrat na dan, se jemlje v dveh dnevni odmerkih, zjutraj in zvečer.
Memantin - peroralne kapljice (10 mg/ml) - tablete (10 mg in 20 mg)	5 mg na dan	20 mg na dan	Enkrat na dan; tablete se lahko prepolovi za odmerjanje polovične doze.

večina do sedaj zaključenih raziskav s protitelesi proti amiloidu neuspešnih (predvdejavajo da predvsem zato, ker so v raziskavah z zdravljenjem pričeli prepozno, ko je bolezen že povzročila nepovratno škodo možganovine) dajejo raziskave s protitelesi proti tau spodbudne začetne rezultate (15).

Ena izmed značilnosti AB je izguba razvejnosti dendritov, ki naj bi precej prispevala h postopnem zmanjševanju prostornine možganovine pri AB. Izguba razvejnosti, ki jo srečamo pri AB ni del fiziološkega staranja, celo nasprotno, saj je za nekatere dele možganov v starosti značilna povečaja razvejnost. S ciljem spodbuditi, obnoviti ali preprečiti izgubo razvejnosti dendritov potekajo raziskave zdravljenja AB z litijem (17).

V začetku leta 2013 so raziskovalci iz Kanade objavili odkritje kako spodbujati naravno odpornost možganov proti amiloidu, saj bi to lahko upočasnilo razvoj že nastale AB ali pa celo preprečilo njen nastanek pri še zdravih ljudeh. Mikroglija, ki predstavlja obrambni sistem centralnega živčevja, amiloid namreč ne zna izločati in ga posledično kopičiti v obliki amiloidnih oziroma senilnih leh. Pri raziskavah na živalskih modelih AB so dokazali, da se količina senilnih leh po cepljenju z amiloidom zmanjša za 80 % v dveh tednih ob temu se pa tudi poveča njihova sposobnost učenja (14, 15, 16).

8 LITERATURA

- Feldman H, Gauthier S, Hecker J. et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* August 28, 2001 vol. 57 no. 4 613-620. Dostopno na: <http://www.neurology.org/content/57/4/613.short>. Citirano decembra 2014.
- Drugs for the treatment of Alzheimer's disease. A summary of the Alzheimer's Society's submission to the National Institute for Clinical Excellence (Nice) June 2004. URL: [file:///C:/Users/Jakob/Documents/NICE_-_drugs_summary_%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Jakob/Documents/NICE_-_drugs_summary_%20(1).pdf). Citirano: December 2014.
- McKeith I, Del Ser T, Emre M, Wesnes K. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 16 December 2000; 356 (9247): 2031–2036. Dostopno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600033997>.
- Sozio P, Cerasa SL, Marinelli L, Di Stefano A. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. *Dove press: Neuropsychiatric Disease and Treatment* 17. 08. 2012. Dostopno na URL: [file:///C:/Users/Jakob/Downloads/NDT-16089-transdermal-donepezil-in-the-treatment-of-alzheimer-s-diseas_081712\[1\].pdf](file:///C:/Users/Jakob/Downloads/NDT-16089-transdermal-donepezil-in-the-treatment-of-alzheimer-s-diseas_081712[1].pdf).
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278 (16): 1363–1371.
- Bryne GJ. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*. 1998; 28: 261–266.
- Chan AL, Chien YW, Jin Lin S. Transdermal delivery of treatment for Alzheimer's disease: development, clinical performance and future prospects. *Drugs Aging*. 2008; 25(9): 761–775.
- Sadowsky CH, Dengiz A, Meng X, Olin JT. Switching From Oral Donepezil to Rivastigmine Transdermal Patch in Alzheimer's Disease: 20-Week Extension Phase Results. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(5). Dostopno na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025991/>.
- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle R, Miners A, Moxham T, Davis S. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Dostopno na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97263/>.
- Howard R, McShane R, Psych FRC, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A. et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893-903. March 8, 2012. Dostopno na URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1106668>.
- Darovec J, Kogoj A, Kores-Plesničar B et al. Smernice za obravnavo pacientov z demenco. 2013. Dostopno na URL: Http://www.zpsih.si/viceversa/media/documents/VVdemenca_r.pdf. (Poskus dostopa 10 10 2014).
- Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease (Review of Technology Appraisal No. 111): A Systematic Review and Economic Model. *Health Technology Assessment, No. 16.21. Southampton (UK): NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (UK); 2012 Apr.* Dostopno tudi na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98892/>.
- DRUGS.COM. Dostopno na URL: <http://www.drugs.com/sfx/rivastigmine-side-effects.html>. Citirano decembra 2014.
- Michaud JP, Hallé M, Lampron A, Thériault P, Préfontaine P, et al. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *PNAS*, January 15, 2013 DOI: 10.1073/pnas.1215165110
- Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease. *Discov Med* May 2013; 15(84): 319–326.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandever C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013 Jan; 10(1):104-7.