

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
АЛЦХАЈМЕРОВЕ БОЛЕСТИ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу –DILS”

**Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење
Алцхајмерове болести**

**Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке
праксе**

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

**Уредник: проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке
стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе**

Лектор: Драгана Раковић

УВОДНА РЕЧ

Водичи клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и теоријских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитују се на најбољи могући начин. Водичи представљају препорукеза одговарајући третман и негу, базиране на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацијунационалних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS” током 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице” израђен је једаннационални водич, и они треба да послуже здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијената, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности о одређеним областима у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефановој, проф. др Јелени Друловић, др Славку Јанковићу, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др.сц.мед. Катарини Седлецки.

Министар здравља

Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима, што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, то јест могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијарног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације, која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе, који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања у којима су мишљења и докази супротстављени
Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке IIb: примењивост је мање документована на основу доказа
..

Степен препоруке III: стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. др Елка Стефанова

професор Медицинског факултета у Београду, специјалиста неуропсихијатрије, шеф Центра за поремећаје памћења и деменције, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Београд

Секретар:

Асс. др Александра М. Павловић

специјалиста неурологије, Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Београд

Доц. др Марија Семниц

доцент Медицинског факултета у Новом Саду, специјалиста неуролог, Клиника за неурологију, шеф кабинета за деменцију и поремећаја памћења за Клинички центар Војводине, Нови Сад

Доц. др Владимир Јањић

Факултет медицинских наука Крагујевац, специјалиста психијатрије, Клиника за психијатрију, Клинички центар Крагујевац

Мр сц. др Мирјана Петровић

Клиника за неурологију, шеф одсека за неуропсихологију и деменције одељења за неуродегенеративне болести, Клинички центар Крагујевац

Др сц. Вук Милошевић

специјализант неурологије, Клиника за неурологију, Клиничко-болнички центар Ниш

Др Дејан Ракић

специјалиста неурологије, одељење за неурологију, Здравствени центар, Општа болница Ужице

Др Јасмина Јовић

специјалиста неурологије, одељење за неурологију, шеф одсека за неуродегенеративне болести, Општа болница Сомбор

Др Снежана Ђорђевић

специјалиста неуролог, Дом здравља Врачар, Београд

Прим. сц. др Александра Миличевић Калашић
специјалиста неуропсихијатрије, шеф одељења за неуропсихијатрију са одсеком за дијагностику и терапију бола, Градски завод за геронтологију палијативно збрињавање, Београд

Др Катарина Боричић
специјалиста социјалне медицине, Центар за промоцију здравља, Институт за јавноздравље Србије „Милан Јовановић Батут”, Београд

Рецензенти:

Академик проф. др Владимир Костић
Клиника за неурологију, Клинички центар Србије

Проф. др Славица Ђукић Дејановић
Клиника за психијатрију, Клинички центар Крагујевац

Проф. др Надежда Човичковић Штернић
председник РСК за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе,
Клиника за неурологију, Клинички центар Србије

САДРЖАЈ

Увод/Предговор

1. Фактори ризика, превенција и рана дијагностика
2. Дијагноза и испитивање болесника са Алцхајмеровом болешћу (АБ)
3. Терапијске интервенције за очување когнитивног функционисања и свакодневних животних активности и функционалности болесника
4. Терапијске интервенције на плану некогнитивних, бихејвиоралних испада и емоционалних поремећаја који се срећу у АБ
5. Палијативна нега, терапија бола и брига о болеснику у терминалним стадијумима АБ
6. Сервиси за помагање људи са деменцијом: од примарне здравствене заштите до терцијарних установа
7. Подршка и интервенције за помоћ неговатељима болесника са АБ

Увод

Алцхајмерова болест (АБ) је најчешћи облик деменције. Болест захвата делове мозга који контролишу памћење, говор, расуђивање, мишљење и остале когнитивне функције. Почетак болести је постепен, симптоми на почетку могу бити толико благи да се на њих не обрати пажња, да би касније болест напредовала; погоршање је обично споро и неумитно и доводи до испада на когнитивном плану, поремећаја понашања и измена личности.

Процењује се да се код 6–10% популације после 65. године старости развија деменција. Највећи део (60–70%) чини АБ, а потом по заступљености следе друге врсте деменција: деменција са Левијевим телима (ДЛБ), група фронтотемпоралних деменција (ФТД) и васкуларне деменције. Према последњем попису (2011. године), у Србији је евидентирано око 17,7% старијих од 65 година, што је знатан пораст у поређењу са ранијим пописима.

Очигледно је и да је код нас проблем деменције постаје веома актуелан и да нас очекује све већи пораст броја оболелих од деменције, с обзиром на то да је **старост** најзначајнији и најпознатији фактор ризика за развој спорадичног облика АБ. Само мали проценат чине тзв. фамилијарне форме АБ (2,5 до 5%).

Опште је познато да АБ представља значајан проблем за здравствену службу и социјални систем, али овај проблем постаје све актуелнији и у земљама у развоју – због тога је приступ проблему захтевао писање водича добре клиничке праксе као почетак у организованом и професионалном решавању овако битног проблема.

1. Фактори ризика, превенција и рана идентификација

1.1. Фактори ризика за развој Алцхајмерове болести (АБ)

Фактори ризика за развој Алцхајмерове болести (АБ) подразумевају две групе: а) фактори ризика на које није могуће утицати (старост, пол и генетски утицаји); б) фактори ризика који су подложни промени применом одређених интервенција, било фармаколошких било променом стила живота, са напоменом да су посебно важне интервенције у средњемживотном добу. У овој групи су најзначајнији васкуларни фактори, који су приказани у Табели 1. Од осталих фактора значајни су депресија (релативни ризик за АБ= 1,90 са 95%СП1,55–2,33), повреде главе, нижи ниво образовања (релативни ризик 1,5995% СП1,35–1,86), нижи преморбидни квоцијент интелигенције и физичка неактивност (релативни ризик 1,82 95%СП1,19–2,78) (експертско мишљење NICE Guideline, 2007).

Табела 1. Фактори ризика за настанак АБ

Непромењиви фактори ризика	Промењиви фактори ризика са релативним ризиком за настанак АБ (95%СП) у популацији
Старост	Хипертензија: 1,61 (1,16–1,24)
Пол	Дијабетес мелитус: 1,39 (1,17–1,66)
Генетски утицаји	Гојазност: 1,60 (1,34–1,92)
	Атријална фибрилација: 1,50 (1,16–1,94)
	Пушење цигарета: 1,59 (1,15–2,20)
	Хиперхолестеролемија
	Хиперхомоцистеинемија
	Хиперинсулинемија
	Прекомерно конзумирање алкохолних пића

Фактори ризика који нису подложни корекцији:

Старост је најбитнији фактор ризика у развоју деменције. Постоје контроверзни подаци о различитој дистрибуцији полова (од 65 до 69 година однос полова 1,2:1 у корист жена, од 70 до 85 година 1,6:1 у корист жена, а преко 85 година 2:1 у корист жена); нешто већа преминација женског пола највероватније се може објаснити генерално дужим животним веком код жена.

АБ је преобладајуће спорадична болест, а фамилијарне форме са јасним аутозомно доминантним наслеђивањем заступљене су са 2,5 до 5% (моногенске форме), и то су скоро ексклузивно форме са раним почетком болести. Типично је јављање АБ код најмање три члана породице у две или више генерација заредом, од чега су две особе првостепени сродници. У питању су мутације на хромозому 1, који кодира протеин пресенилин 2 (PS-2) са укупно 13 до сада познатих мутација; на хромозому 14, који кодира протеин пресенилин 1 (PS-1) са 185 познатих мутација и на хромозому 21, који кодира амилоидни прекурсорски протеин са 33 познате мутације. Што се тиче класичног облика АБ, у 15–25% показано је фамилијарно груписање случајева, са каснијим почетком; најмање двоје од оболелих су сродници трећег степена или ближег сродства. Што се тиче гена који кодира аполипопротеин Е (APOE) на 19. хромозому, познато је да повећава ризик од настанка АБ (хомозиготи за APOE-ε4 су у чак 10–11 пута већем ризику, док су хетерозиготи у два до три пута већем ризику од развоја АБ) (експертско мишљење NICE Guideline, 2007). Међутим, GWAS и друге студије показале су постојање и других генетских полиморфизама подложности за АБ (TREM2, Clusterin (CLU) ген, Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein (PICALM) ген, Complement receptor 1 (CR1) ген, ATP-binding cassette sub-family A member 7 gene (ABCA7), Membrane-spanning gene cluster (MS4A6A/MS4A4E), Ephrin receptor A1 (EPHA1), CD33, CD2AP) (Guerreiro NEJM 2013; (368)2; Neumann NEJM 2013).

Фактори ризика који се потенцијално могу кориговати:

Хипертензија и лечење

Према резултатима више опсервационих студија, хипертензија у средњем животном добу, поготово неконтролисана, повезује се са већим ризиком за АБ касније у животу. Међутим, генерално се сматра да је ова повезаност неконзистентна јер аналитичке студије показују недостатак или чак инверзну корелацију између хипертензије и АБ.

Студије са дужим периодом праћења (више од шест година), у старијем животном добу, преко 75 година, показале су инверзну повезаност која сугерише да низак крвни притисак касније у животу повећава ризик за АБ (FriedlandiNandi, 2013). Више лонгитудиналних студија показало је протективни ефекат антихипертензивне терапије за настанак АБ, мада постоје и супротни подаци (Табела 2).

Табела 2. Преглед рандомизованих студија са антихипертензивном терапијом које су анализирале когнитивни пад или деменцију као исход (према Gorelick, 2011)

Студија	Резултат	Тип деменције АБ у односу на васкуларно когнитивно оштећење или деменцију после МУ
SHEP	16% смањење ризика за деменцију; без статистичке значајности	Није дефинисан тип деменције
Syst-Eur	50% (0–76%) смањење ризика за деменцију; $p=0,05$	23 случаја АБ и 7 случајева мешовите деменције
PROGRESS	12% (-8% до 28%) смањења ризика за деменцију; $p=0,2$	34% (3% до 55%) за деменцију после понављаног МУ; $p=0,03$ 1% (-24% до 22%) за деменције; $p=0,9$
SCOPE	7% повећан ризик; $p>0,20$	Није дефинисан тип деменције
HYVET	14% (-9% до 23%) смањење ризика за деменцију; $p=0,2$	Слични резултати за АБ (164 болесника) и васкуларну деменцију (84 болесника)
PRoFESS	Нема смањења ризика за деменцију; $p=0,48$	Није дефинисан тип деменције

АБ – Алцхајмерова болест; МУ – мождани удар

Дијабетес и АБ

Детаљна метаанализа шест великих студија о ефекту дијабетеса мелитуса (ДМ) на развој когнитивног оштећења и деменције, са праћењем од две до шест година, показала је да болесници са ДМ имају већу вероватноћу да развију когнитивно оштећење са OR 1,2 (CI 95% = 1,05–1,4) (Табела 3) (FriedlandiNandi, 2013). Инсулинска резистенција и без присуства ДМ је знатно повезана са АБ. Велике кохортне студије указују да ДМ, посебно тип 2, као и инсулинска резистенција, скоро два пута повећавају ризик за настанак АБ (Maуеx, 2012). Нема довољно доказа да било који тип лечења ДМ

смањује ризик за настанак АБ, као ни да појединачни специфични антидијабетесни лекови имају ма какву предност.

Табела 3. Ризик настанка АБ код болесника са ДМ према лонгитудиналним студијама

Студија	Године испитаника	Исход
Peila, 2002.	77	Позитивна корелација; RR (95%CI) 1,7 (1,0–2,8)
Yamada, 2003.	43	Позитивна корелација; RR 4,4
Akomolafe, 2006-	70	Позитивна корелација; прилагођен RR(95%CI) 2,98 (1,06–8,9)
Ott, 1999.	69	Позитивна корелација; RR (95%CI) 1,9 (1,2–3,1)
Luchsinger, 2001.	76	Позитивна корелација; RR(95%CI) 2,4 (1,8–3,2) Прилагођен RR(95%CI) 2,0 (1,4–2,9)
Arvanitakis, 2005.	75	Позитивна корелација; RR (95%CI) 1,7 (1,1–2,5)
Xu, 2004.	81	Нема значајне корелације; RR (95%CI) 1,3 (0,8–1,9) Прилагођен RR (95%CI) 1,3 (0,9–2,1)
Luchsinher, 2005.	76	Позитивна корелација; RR (95%CI) 2,4 (1,8–3,2) Прилагођен RR (95%CI) 2,0 (1,4–2,9)
Curb, 1999.	53	Нема значајне корелације; RR (95%CI) 1,0 (0,5–2,0)
Hassing, 2002.	84	Нема значајне корелације; RR (95%CI) 0,8 (0,5–1,5)
MacKnight, 2002.	74	Нема значајне корелације; RR (95%CI) 1,2 (0,8–1,8) Прилагођен RR (95%CI) 1,3 (0,8–2,0)

Ниво холестерола

Повезаност између холестерола и АБ није јасна и чак је контрадикторна. Епидемиолошке студије су показале мешовите резултате у зависности од тога да ли су мерења холестерола вршена у средњем животном добу или касније у животу (Табела 4). Висок ниво холестерола у средњем животом добу повећава ризик за настанак АБ, док ова позитивна повезаност није показана у старијем животу добу.

Табела 4. Ризик настанка АБ код болесника са ДМ према лонгитудиналним студијама (према Duron и Hannon, 2008)

Студија	Године испитаника	Закључци студија
Notkola, 1998.	40–59	Позитивна корелација између укупног холестерола и АБ; RR (95%CI) 3,1 (1,2–8,5)
Kivipelto, 2002.	53	Позитивна корелација између укупног холестерола и АБ; RR (95%CI) 2,8 (1,2–6,7)
Moroney, 1999.	75	Позитивна корелација између LDLхолестерола и АБ; RR (95%CI) 3,1 (1,5–6,1)
Kalmijn, 2000.	52,7	Несигнификантна корелација између укупног холестерола и деменције било ког типа; RR (95%CI) 1,10 (0,95–1,26)
Tan, 2003.	76	Несигнификантна корелација између укупног холестерола и АБ; RR (95%CI) 0,97 (0,90–1,05)
Reitz, 2004.	78	Несигнификантна корелација између LDLхолестерола и АБ; RR (95%CI) 0,48 (0,26–0,86)
Mielke, 2005.	70	Негативна корелација између укупног холестерола и деменције било ког типа; RR (95%CI) 1,3 (0,8–1,9) Прилагођен RR (95%CI) 0,31 (0,11–0,85)

Велика опсервациона студија у три болнице у САД показала је да је преваленца вероватне АБ у кохорти која је узимала статине нижа за 60–73% у односу на укупну популацију болесника који су узимали друге лекове за кардиоваскуларне болести, што су потврдиле и друге студије (Duron и Hannon, 2008). Међутим, ово није показано у свим студијама јер рандомизоване контролисане студије са применом статина нису потврдиле позитивна очекивања (Табела 5).

Табела 5. Рандомизоване контролисане студије ефикасности антилипемика за превенцију и лечење АБ (према Shepardson, 2011)

Студија	Лек	Ефикасност
Felman, 2010.	Аторвастатин	Не

Friedhoff, 2001.	Ловастатин	Да
Heart Protection Study Collaborative Group, 2002.	Симвастатин	Не
Shepard (PROSPER), 2002.	Правастатин	Не
Sparks, 2005.	Аторвастатин	Да

Гојазност

Више скорашњих проспективних студија указало је на узрочну везу између гојазности у средњем животном добу и повећаног ризика за АБ (HR 1,39; 95%CI=1,03–1,87). Гојазност у касном животном добу повезана је са смањеним ризиком за деменцију (HR 0,63; 95%CI= 0,44–0,91), а потхрањеност повећава ризик (1,62; 95%CI=1,02–2,64). (Barnes и Yaffe, 2013).

Депресија

Метаанализа 13 студија која је обухватила оболеле од депресије показала је да они имају двоструко већи ризик од деменције у односу на оне који не болују од депресије: за 7 случај-контрола студија RR 2,01; 95%CI 1,16–3,50 и за шест проспективних студија RR 1,87;95%CI 1,09–3,20(Barnesi Yaffe, 2013). Систематски преглед који је обухватио метаанализу 20 студија са укључене 102.172 особе из осам земаља потврдиле су овако висок ризик: за 9 случај-контрола OR 2,03 (95%CI 1,73–2,38) и за 11 кохортних студија OR је 1,90 (95%CI 1,55–2,33). (Barnesi Yaffe, 2013).

Резултати различитих рандомизованих контролираних студија указују да лечење депресије у старијој популацији може да генерално побољша когнитивно функционисање, али постоје и студије које нису показале побољшање. Употреба антидепресива са антихолинергичким ефектом може да узрокује или погорша когнитивну дисфункцију.

Ризик за АБ повећан је и код других психијатријских поремећаја (шизофреније, посттрауматског стресног поремећаја итд.). (Погледати сегмент препорука који се односи на лечење депресије у оквиру бихејвиоралних и психолошких симптома деменције.)

Пушење

И поред тога што је неколико метаанализа показало различит степен утицаја пушења на деменцију, постоји тренд да је пушење повезано са повећаним ризиком за развој АБ

(ризик 1,16–1,79). У већини студија статус бившег пушача није повезан са повећаним ризиком за настанак АБ.

Трауматско оштећење мозга

Податак о трауматском оштећењу мозга повезан је са повећаним ризиком од деменције код мушкараца и код особа носилаца АРОЕ-ε4 алела.

1.2.Протективни фактори

Студије показују да особе са високом когнитивном резервом(која подразумева виши едукативни ниво, ментално високозахтевни ангажман, активности у слободно време као што је читање, бављење музиком, плес, играње друштвених игара, друштвене активности) имају смањен ризик за раније клиничко испољавање постојећег патолошког процеса АБ. Когнитивна стимулација је знатно повезана са смањеним ризиком за развој АБ,независно (HR 0,39) од когнитивне резерве, симптома депресије и физичке активности.

Медитеранска исхрана, коју карактерише велики унос поврћа, махунарки, житарица, незасићених масних киселина (маслиново уље), воћа, рибе и коштуњавог воћа, са умереним уносом млечних производа и мањим уносом меса, и засићених масти, као и умерене количине вина уз оброкповезани су са сниженим ризиком за настанак БКП и АБ, као и прогресију БКП у АБ.

Није показано да је коришћење било ког витамина (витамини Б комплекса: Б1, Б6, Б12; витамин Ц, Е, Д) повезано са смањењем ризика за АБ, па се не препоручује примена витамина без доказаног дефицита.

Према резултатима Кохранове анализе, осам од 11 рандомизованих контролираних студија показало је да је аеробно вежбање код старијих људи повезано са побољшањем когнитивних функција. Постоје докази да редовна физичка активност у средњем животном добу има позитиван ефекат на смањење ризика за настанак деменције и АБ (вежбање у трајању од 20 до 30минутатри до пет пута недељно) (експертско мишљење NICE Guideline, 2007). Комбинација медитеранске исхране и редовне физичке активности у поређењу са минималном физичком активношћу или њеним недостатком удружена је са знатним смањењем ризика за АБ (Mayeuxи Stern, 2012).

Табела 6. Фактори који модификују ризик од АБ (према Mayeux и Stern,2012)

Фактор	Дејство	Могући механизам деловања
Кардиоваскуларне болести	↑ ризик	Настанак исхемијских лезија (стратешкеи др. локације) ↑ Аβ депозити
Пушење	↑ ризик	Ефекти на моздану циркулацију Оксидативни стрес
Хипертензија	↑ ↓ ризик	Ефекти на моздану циркулацију
ДМ тип II	↑ ризик	Ефекти на моздану циркулацију Инсулин и Аβ у конкуренцији за клиренс
Гојазност	↑ ризик	↑ ризик од настанка ДМ тип II
Траума главе	↑ ризик	↑ депозити Аβ и амилоид прекурсор протеина
Образовање	↓ ризик	Когнитивна резерва
Слободно време	↓ ризик	Побољшава метаболизам липида, ментална стимулација
Медитеранска исхрана	↓ ризик	Антиоксидантни и антиинфламаторни ефекти
Физичка активност	↓ ризик	Позитивни ефекти на пластицитет и моздану циркулацију

И поред тога што постоје контроверзни извештаји о утицајуваскуларних фактора ризика на развој деменције, препорука је да се у средњем животном добу контролишу васкуларни фактори ризика, нарочито хипертензија, ДМ тип 2,инсулинска резистенција и холестерол.

1.3.Примарнаи секундарна превенција АБ

Нема доказа за коришћење гинко билобе било у превенцији когнитивног пада било у лечењу БКП или АБ, што је показано у великим студијама са дугогодишњим праћењем. Употреба гинко билобе није показала утицај на смањењекогнитивногфункционисања у старијој популацији код когнитивно неоштећених особа или особа са благим когнитивним оштећењем(Snitz и сар., 2009). Примена гинко билобе није редуковала целокупну инциденцу АБ у здравој старијој популацији и у оних са БКП (DeKosky и

сар.,2009; Vellas и сар., 2012). Исто тако, негативне су студије у погледу ефекта аспирина, нестероидних антиинфламаторних лекова, витамина Е, естрогена.

1.4.Рана дијагностика деменције

Благи когнитивни поремећај (БКП) и АБ

Више рандомизованих студија(8) праћења прогресије благог когнитивног поремећаја (БКП)уАБуз примену било ког инхибитора холинестеразе са трајањем третмана од 16 недеља до три године није показало позитиван ефекат у превенцији преласка БКП у АБ. БКП представља стање у којем је присутно когнитивно оштећење које може бити амнестичко или неамнестичко, уз очувану функционалност у свакодневном животу, у одсуству критеријума за дијагнозу деменције.

Од непосредног значаја за АБ је амнестички БКП, с обзиром на већи ризик за прогресију у АБ.

БКП представља стање у којем је присутно когнитивно оштећење које може бити амнестичко или неамнестичко, уз очувану функционалност у свакодневном животу, у одсуству критеријума за дијагнозу деменције.

Од непосредног значаја за АБ је амнестички БКП, с обзиром на већи ризик за прогресију у АБ.

Процењена преваленца БКП у популационим студијама износи од 10 до 20% код особа старијих од 65 година.Неколико лонгитудиналних студија је показало да особе са БКП имају већи ризик за оболевање од деменције, који на годишњем нивоу износи од 5 до 10% (12% у општој популацији), односно 10 до 15% у популацији болесника лечених у специјализованим клиникама, у поређењу са општом популацијом, у којој је годишњи ризик за развој АБоко 1–2 %. Око45–50% особа са БКП са амнестичким типу трогодишњем интервалу праћењаразвијаАБ.

Поремећаји памћења који се развијају са старењем и поремећаји памћења у БКП и АБ се разликују. Старији људи могу да имају смањен капацитет памћења, потребно им је више понављања да би научили нове информације, могу да забораве фрагменте догађаја или да имају неке пропусте у сећању, али памте догађаје, а посебно им помаже потпомогнуто присећање и рекогниција. Болесници са БКП или АБ не сећају се самог догађаја и било какво присећање није од велике помоћи, и назире се тешкоће у свакодневном функционисању због поремећаја памћења. Важна је информација

(потврда) од стране друге особе, супружника, деце, блиских рођака који проводе више времена са болесником(Табела7).

Табела7. Разлике између нормалног старења, БКП и АБ

Нормално старење	Симптоми БКП	Симптоми АБ
Забравља део неког догађаја	Забравља целокупне догађаје	Забравља целокупне догађаје
Често се касније присећа	Ретко се касније присећа	Не присећа се
Обично је способна да прати писана/говорна упутства	Обично је способна да прати писана/говорна упутства	Постепено постаје неспособна да прати писана/говорна упутства
Обично је способна да користи белешке као подсетнике	Користи белешке као подсетник	Постепено постаје неспособна да користи белешке као подсетник
Без значајног поремећаја АСЖ	Без значајног поремећаја АСЖ	Губитак памћења омета АСЖ
Обично је способна да се брине о себи	Обично је способна да се брине о себи	Постепено постаје неспособна да се брине о себи

АСЖ – активности свакодневног живота

2. Дијагноза и испитивање болесника са БКП

У овим препорукама сматрамо да је од највећег значаја она форма БКП која носи највећи ризик за прелазак у АБ (у даљем тексту, „БКП предодређен за АБ”) (БКП –увод у АБ)(експертско мишљењеAlbert исар.,2011).

2.1. Критеријуми неопходни за дијагнозу БКП предодређеног за АБ

1. Примећена промена претходног нивоа функционисања, коју уочавају болесник, ближњи који добро познаје болесника или здравствени радник који има контакт са болесником;
2. Оштећење у једном или више когнитивних домена које је веће од очекиваног за старост и ниво образовања болесника; од кључног је значаја забележени пад уколико постоји праћење током времена;

3. Очувана самосталност у свакодневном животу са минималном помоћи око комплексних инструменталних активности (нпр. администрација, финансије). Важно је знати да процена ове ставке може бити проблематична јер је потребно познавање нивоа функционисања особе у различитим фазама живота;
4. Одсуство критеријума за деменцију – овај ниво когнитивног функционисања треба да буде довољно благ да нема доказа о сигнификантном оштећењу социјалног и професионалног функционисања. Дијагноза БКП захтева интраиндивидуалну процену. Тамо где немамо забележене значајне промене у различитим периодима можемо да сматрамо значајним ако су испади који су виђени већи од очекиваних.

2.2. Когнитивни профил БКП предодређеног за АБ

Важно је одредити да ли постоји когнитивни испад и степен тежине когнитивног оштећења. Когнитивно тестирање је неопходна мера за испитивање степена когнитивног оштећења, и прихваћено је да са БКП иде типично одступање од 1 до 1,5 стандардне девијације испод средње вредности за одговарајуће старосно доба и образовни ниво у културолошки одређеним нормативним подацима (када су доступни). Важно је рећи да су ови интервали одступања смернице, али нису гранични скорови.

2.2.1. Тестови за процену когниције код БКП

Свака батерија мора да садржи тестове епизодичког памћења, с тим што су се тестови учења листе речи показали као најкориснији јер је потребно проценити непосредно понављање кроз више покушаја и учење, спонтано одложено присећање, потпомогнуто одложено присећање и рекогницију. Тестови који могу да одговоре на ове захтеве су Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT),

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), California Verbal Learning Test (CVLT),

Logical Memory I and II, Visual Reproduction Subtest Wechsler Memory Scale/ Revised.

С обзиром на то да когнитивни испади треба да буду доменски дефинисани, потребно је испитати и егзекутивне функције, језик, пажњу и визуоспацијалне функције.

Уколико је немогуће спровести формално когнитивно тестирање, когнитивни статус може да се испита када се примене једноставне неформалне технике (нпр. тражити од пацијента да понови „Марко Петровић, Кнегиње Љубице бр. 14, Београд, Србија” или да пронађе и запамти имена три објекта, нпр. „Молим вас, пронађите где смо оставили оловку, новчић, спајалицу”) у амбуланти. Овакав приступ је једноставан за примену и доступан у свакој лекарској амбуланти, а даје довољно информативне податке са

извесним ограничењима за случајеве са веома суптилним дефицитом. Међутим, не треба заборавити да БКП предодређен за АБ обухвата и визуелну и језичку варијанту АБ. Важно је напоменути да је у даљем праћењу болесника неопходна поновљена процена когнитивних функција.

2.3. Критеријуми искључивања БКП других етиологија

Да би се поставила дијагноза „БКП предодређеног за АБ”, потребно је урадити све кораке који су прописани у дијагностичкој стратегији за АБ, што подразумева искључивање: паркинсонизма (ДЛБ); васкуларног когнитивног оштећења са присуством екстензивних структурних цереброваскуларних промена; бихејвиоралне и језичке поремећаје који воде ка фронтотемпоралној деменцији. Исто тако треба мислити и на рапидно прогресивно когнитивна оштећења, која се најчешће везују за прионску болест, паранеопластични или метаболички поремећај.

Ако постоји податак о фамилијарном јављању сметњи аутозомно-доминантног типа (постојање мутација АПП, РС1, РС2), БКП је са великом вероватноћом продрому АБ.

Утицај генетских полиморфизама који повећавају ризик за АБ, као на пример присуство једног или два Е4 алела у Апо Е гену, јесте једина генетска варијанта која носи повећан ризик за класични почетак АБ. Носиоци Апо Е4 варијанте имају већи ризик да ће у следећих неколико година развити болест, али се не сме занемарити утицај других генских полиморфизама на прогресију у АБ.

Табела 8. Клиничка и когнитивна евалуација ”БКП предодређеног за АБ”(експертско мишљење Albert и сар., 2011)

Потврдити клиничке и когнитивне критеријуме

1. Промена у когнитивном функционисању примећена од стране болесника или блиских особа (анамнестички или документовани пад у функционисању током времена);
2. Објективан доказ оштећења једног или више когнитивних домена обавезно укључује процену способности памћења, а треба да буде процењено формалним или приручним/неформалним тестовима за утврђивање когнитивног функционисања у мултиплим доменима;
3. Очувана независност у свакодневном животу;
4. Одсуство деменције;

5. Проверити да ли је етиологија БКП конзистентна са АБ патофизиолошким процесима:
 6. Искључити васкуларне, трауматске и соматске узроке когнитивног пада, када јемогуће;
 7. Обезбедити доказе за лонгитудинални паду когнитивном статусу, када је могуће;
 8. Анамнеза која указује на генетске аспекте АБ, када је релевантно.
-

Неуропсихолошко тестирање може са великом сигурношћу да потврди или искључи субјективне сметње у памћењу на које се болесник жали. Зато се саветује да се овакви болесници упуте у терцијарне установе у којима постоје центри за поремећаје памћења и деменције.

2.4. Биомаркери у „БКП предодређеног за АБ”

И поред тога што нису препоручени у рутинској пракси (како због недоступности тако и због неконзистентних података о предностима у прецизнијем постављању дијагноза БКП), потребно је поменути њихов значај у светлу могуће етиолошки усмерене терапије и великог напретка у технолошком смислу. Постоје три класе биомаркера које се за сада користе у истраживачке сврхе: а) биомаркери који се односе на бета-амилоидну патологију (ПИБ-ом обележенапозитрона емисиона томографија ПИБ-ПЕТ, снижен бета-амилоиду ликвору); б) биомаркерикоји указују на неуронско оштећење (тау и фосфотау у ликвору, хипокампадна или медиотемпорална атрофија на магнетској резонанци (МР), хипометаболизам темпоропаријаталне регије ипрекунеуса или хипоперфузија на ПЕТ-у или Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) и пратеће биохемијске промене у ликвору и плазми, које укључују оксидативни стрес и инфламацију.

Биомаркери и предикција извесности дијагнозе „БКП предодређеног за АБ”(Табела 9)

1. Биомаркери који показују **велику вероватноћу** да је БКП предодређен за АБ
– позитиван бета-амилоидни биомаркер;
–биомаркер позитиван на неуронско оштећење.
2. Биомаркери који показују **умерену вероватноћу** да је ”БКП предодређен за АБ”
а)позитивни бета-амилоидни биомаркер у ситуацији када биомаркери неуронског оштећења не могу да буду тестирани;

б) када је биомаркер неуронског оштећења позитиван у ситуацији када бета-амилоидни биомаркер није или не може да буде тестиран.

Ове индивидуе припадају групи болесника који имају смањену вероватноћу за постојећу АБ патологију у поређењу са онима којимасу оба биомаркера позитивна. Овде нису укључене ситуације када постоје конфликтни налази у обе категорије.

3. Недовољно информативни за „БКП предодређен за АБ”

Ситуације када је један биомаркер позитиван а један негативан, или резултати нису јасно позитивни или јасно негативни; овде спадају ситуације кад биомаркери нису расположиви.

4. Биомаркери који сугеришу да се не ради о патологији АБ

Негативни биомаркери из обе групе, и за бета-амилоид и за неуронско оштећење. У овим случајевима треба трагати за маркерима које говоре у прилог других типова деменције: а) фронтални или фронтотемпорални хипометаболизам, хипоперфузија или атрофија; б) позитиван DAT SCAN на паркинсонизам; в) типичан периодичан образац на EEG-у, промене на DWI MRI секвенцама или екстремно високе вредности тау протеина у ЦСТ у болесника са брзо прогресивном деменцијом (прогресија од нормалног стања до умерене или тешке деменције ≤ 6 месеци) као типични налази за прионску болест); г) присуство екстензивне цереброваскуларне болести на структуралном неуроимидингу, без биомаркера карактеристичних за АБ, сугерише васкуларно когнитивно оштећење.

Табела 9. Биомаркерски критеријуми за БКП (дијагноза БКП заснована на биомаркерским критеријумима)

Дијагностичка категорија	Дијагноза на основу биомаркера	Бета-амилоид (ПЕТ или ликвор)	Неуродегенерација (ликвор тау, ФДГ ПЕТ, структурални МР)
Вероватна АБ, базирано на клиничким критеријумима	Неинформативно	Нерасположиви, контрадикторни или двосмислени	Нерасположиви, контрадикторни или двосмислени

Вероватна АБ са три нивоа доказа опатохистолошком процесу	Средња	Нерасположиви или Двосмислени	Позитивни
	Средња	Позитивни	Нерасположиви или Двосмислени
	Висока	Позитивни	Позитивни
Могућа АБ (атипична презентација), базирано на клиничким критеријумима	Неинформативно	Нерасположиви, или Двосмислени	Нерасположиви или Двосмислени
Могућа АБ (атипична презентација) са доказом о патохистолошком процесу	Висока, али не искључује другу етиологију	Позитивни	Позитивни
Деменција која вероватно није АБ	Најнижа	<input type="checkbox"/> Негативни	<input type="checkbox"/> Негативни

Не постоји довољан број доказа који би оправдали скрининг популације у примарној здравственој заштити, али треба повећати позорност и обратити пажњу на жалбе на поремећај памћења у оквиру примарне здравственезаштите.

Једна од препрека на путу ка раној дијагнози, укључујући и недовољну просвећеност јавности,јестеи степен едукованостиздравствених радникао овом проблему.

Доктори из примарне здравствене заштите треба да болеснике који се жале на памћење упуте у специјализоване центре за поремећаје памћења и деменције, где ће се спровести испитивање памћења са циљем ране идентификације деменције.

Испитивање памћења код особа код којих је установљен БКП треба понављати уједногодишњим интервалима, а тамо где постоји бржа прогресија у шестомесечном периоду, како би се открио и пратио когнитивни пад и други знаци могуће деменције ради планирања третмана у раном стадијуму болести.

2.5. Дијагноза АБ

Ко је укључен у процес дијагностике АБ

1. Лекари у примарној здравственој заштити треба да обрате пажњу на жалбе на памћење и грешке у функционисању код својих болесника. Посебно треба обратити пажњу на особе које живе саме и чија најближа родбина није упућена у проблем. Потребна је додатна едукација особља у примарној здравственој заштити.

2. Специјалисти неуролози, психијатри и неуропсихијатри, геронтолози, укључујући лекаре запослене у центрима секундарне и терцијарне здравствене заштите (експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010).

3. Сестра у теренској служби примарне здравствене заштите и геронтолошких центара укључена у негу старих лица може бити особа која прва примети симптоме деменције, те је у обавези да оболелог упутити одговарајућем лекару опште праксе.

4. Промовисање свесности јавности путем медија

Критеријуми који су дати 1984. године коришћени су свих ових година до данас и били су корисни за постављање дијагнозе са сензитивношћу од 81% и специфичношћу од 70%. Ови критеријуми су коришћени како у рутинској клиничкој пракси тако и у истраживањима и клиничким студијама. Наше познавањем клиничких манифестација и биологије АБ знатно је напредовало, па је потребна ревизија постојећих критеријума због тога што (експертско мишљење McKhann, 2011):

1. Патохистолошки процес АБ или његов сурогат може да буде нађен или виђен код когнитивно очуваних особа, оних са БКП и са другим деменцијама и зато се дијагноза АБ односи само на клиничке синдроме који су настали као последица патологије АБ.

2. Последњих деценија појавила се потреба за разликовањем других стања деменције која се јављају у сличној старосној популацији (ДЛТ, васкуларно когнитивно оштећење, бихејвиорална и језичка варијанта ФТД).
3. У ранијим критеријумима нису помињани налази ПЕТ, МР, прегледа цереброспиналне течности приодлуци за постављање дијагнозе АБ.
4. Није било напомена да постоје и неамнестичке презентације патологије АБ, као што су постериорна кортикална атрофија и синдром логопеничне афазije.
5. Недостатак информација о генетици у АБ као што су аутозомно-доминантно наследне форме, ПСЕН1, ПСЕН2, АПП.
6. Предложен старосне границе за дијагнозу АБ нису адекватне јер је показано да има случајева и млађих од 40 година који се у својој патофизиологији не разликују у односу на класични почетак. Исто то важи за случајеве старије од 90 година.
7. Велика је хетерогеност у групи са могућом категоријом АБ, те је могуће да покрива дијагнозу БКП, што је касније уведен ентитет.

Клинички критеријуми неопходни за дијагнозу деменције (експертско мишљење McKhann, 2011):

Дијагнозу деменције је могуће поставити у свим стадијумима болести, од благе преко умеренотешке до тешке деменције.

Дијагноза деменције се поставља када когнитивни или бихејвиорални (неуропсихијатријски) симптоми:

1. Утичу на способност функционисања појединца у послу или активностима свакодневног живота (АСЖ);
2. Узрок су смањене функционалности у односу на претходни ниво;
3. Не могу бити објашњени делиријумом или психијатријском болешћу;
4. Когнитивно оштећење је откривено и потврђено узимајући у обзир: (1) анамнезу узету од болесника или ближњег; 2) процену когнитивних функција применом скрининг техника или неуропсихолошког тестирања. Неуропсихолошко тестирање треба да буде примењено када рутински преглед и когнитивне скрининг технике не дају довољно информација да би се поставила дијагноза.

4. Когнитивно или бихејвиорално оштећење укључује минимум два од следећих домена:
- а) оштећена способност стицања и упамћивања нових информација; симптоми укључују: понављање питања или конверзација, остављање личних ствари, заборављање обавеза, несналажење у фамилијарној средини;
 - б) оштећено резонување и руковање комплексним задацима, оштећено расуђивање; симптоми укључују: слабо разумевање безбедносних правила, неспособност управљања финансијама, отежано доношење одлука, неспособност планирања сложених активности;
 - в) оштећене визуоспацијалне способности; симптоми укључују: неспособност препознавања лица или уобичајених објеката или немогућност проналажења објекта упркос очуваној оштрини вида, оштећено руковање справама у домаћинству, облачење;
 - г) оштећене језичке функције (говор, читање, писање); симптоми укључују: тешкоће у проналажењу уобичајених речи у спонтаном говору, оклевање, грешке у писању;
 - д) промене личности и понашања; симптоми укључују за болесника нетипичне флукуације понашања као што су: агитација, оштећена мотивација и иницијатива, апатија, социјално повлачење, смањено интересовање за претходне активности, губитак емпатије, компулсивно и опсесивно понашање, друштвено неприхватљиво понашање.

Важно је узети у обзир да деменција нарушава свакодневне животне активности, за разлику од БКП.

Клиничку процену доноси лекар узимајући у обзир постојеће испаде и функционалност у свакодневном животу на основу информација добијених од болесника и ближњих.

Критеријуми за дијагнозу вероватне и могуће АБ намењени су за постављање дијагнозе у клиничкој пракси, док су критеријуми могуће АБ са доказом о постојању патолошког процеса карактеристичних за АБ намењени за истраживачке сврхе.

1. Вероватна АБ: Неопходни клинички критеријуми:

1.1. Задовољава горенаведене критеријуме за деменцију и има следећа обележја:

А. Подмукао почетак – симптоми имају постепен развој мерен месецима или годинама, а не сатима или данима;

Б. Јасна промена у когнитивном функционисању на основу извештаја или опсервације;

Ц. У односу на иницијалну презентацију односно почетак болести, као најзначајнији когнитивни дефицити добијени у анамнези или прегледу издвајају се:

а. Амнестичка презентација: Ово је најчешће испољавање АБ, а односи се на оштећено учење и присећање скорашње стечених информација. Такође је потребан доказ постојања оштећења најмање још једног из других когнитивних домена као што је наведено;

б. Неамнестичка презентација:

- говорна презентација: водећи дефицит су тешкоће у проналажењу речи, алитреба да буде присутно и оштећење других когнитивних домена;
- визуоспацијална презентација: водећи је дефицит просторне когниције укључујући агнозију предмета, непрепознавање лица, тешкоће у препознавању целине или више од једног објекта (симултанагнозија) и алексију. Такође треба да постоји дефицит из других когнитивних домена;
- оштећење егзекутивних функција: доминира проминентно оштећење резоновања, расуђивања и решавања проблема.

Д. Дијагноза вероватне АБ не би требало да буде постављена ако постоји:

а) битан доказ оконкомитантној цереброваскуларној болести, дефинисан анамнезом о можданом удару који је временски повезан са почетком или погоршањем когниције; или присуством мултиплих или екстензивних инфаркта или знатним оштећењем беле масе мозга у виду хиперинтензних лезија на МР; или

б) главна клиничка обележја ДЛБ; или

ц) битна обележја бихејвиоралне варијанте фронтотемпоралне деменције; или

д) битна обележја семантичке варијанте ППА или нефлуентне/аграматичке варијанте ППА; или

е) доказ о некој другој, конкурентној неуролошкој болести или било која друга физичка болест или употреба лекова који могу имати значајан утицај на когницију.

Вероватна АБ са повећаним нивоом сигурности

Вероватна АБ са документованим падом

Вероватна АБ са документованим падом дефинисана је следећим:

Доказ о прогресивном оштећењу когнитивних функција у неколико узастопних евалуација базиран је на информацијама добијеним хетероанамнезом и на основу когнитивне процене по стандардном протоколу.

Вероватна АБ код носиоца генетских мутација за АБ

Код особа које задовољавају главне клиничке критеријуме за вероватну АБ доказ о генској мутацији (за АПП, ПСЕН1, ПСЕН2), повећава сигурност да је стање узроковано АБ патологијом АБ. Радна група је забележила да Е4 алел Апо Еније довољно специфичан да би био размотрен у овој категорији јер представља само фактор ризика, а није директан узрочник настајања АБ.

Могућа АБ: главни клинички критеријуми

Атипичан ток

Атипичан ток задовољава клиничке критеријуме који се односе на когнитивни дефицит код АБ, али се карактерише или наглим почетком когнитивног оштећења, или недостатком амнестичких података или документоване прогресије когнитивног оштећења.

ИЛИ

Етиолошке мешовите форме

Дијагноза етиолошки мешовитих форми поставља се кад су задовољени главни критеријуми за АБ али постоји доказ за:

- a) конкомитантну цереброваскуларну болест, дефинисану анамнезом о можданом удару који временски коинцидира са почетком погоршања когнитивног оштећења; или постојањем мултиплих или екстензивних инфаркта или тешког оштећења беле масе (хиперинтензит беле масе на МР); или
- b) карактеристике ДЛБ; или
- c) друге неуролошке болести или ненеуролошка медицинска коморбидна стања или употреба лекова који утичу на когницију.

Вероватна АБ са доказом за патофизиолошки процес карактеристичан за АБ

Биомаркери депозиције бета-амилоида: низак ниво ЦСТ А β 42 и позитиван ПЕТ амилоидни имиџинг.

Биомаркери неуродегенерације: повишен ЦСТ тау (укупни и фосфорилисани); хипометаболизам флуорорезоксиглукозе у темпоропаријеталном кортексу, непропорционална атрофија на структуралној МР у медијалном, базалном и латералном темпоралном лобусу и медијалном паријеталном кортексу. Сматра се да фосфо тау има предност јер је специфичан за АБ.

Међутим, употреба биомаркера за АБ још се не препоручује у рутинској клиничкој пракси. Постоји неколико разлога за ово ограничење:

- 1) главни клинички критеријуми обезбеђују добру дијагностичку тачност и употребљиви су код већине болесника;

2)потребна је стандардизација налаза биомаркера између центара.

Употреба биомаркера који појачавају сигурност за патофизиолошки процес карактеристичан за АБ дозвољена је у истраживањима, клиничким студијама иу клиничке сврхе тамо где је расположиво апостоји индикација према процени клиничара.

Могућа АБ са доказом за патофизиолошки процес карактеристичан за АБ

- 1) Овој категорији припадају оболели који задовољавају критеријуме за други тип деменције различит од АБ, али који имају доказе о биомаркеру специфичном за патофизиолошки процес АБ или задовољавају неуропатолошке критеријуме за АБ.
- 2) У случају постојања фенотипа који није карактеристичан за АБ, обе категорије биомаркера морају бити позитивне. Дијагноза могуће АБ са доказом о патофизиолошком процесу АБ не искључује могућност да је присутан и други патофизиолошки процес (Табела 9).

Инкорпорација постојећих и неких нових биомаркера из ликвора, крви или визуализационих метода захтева даље усаглашавање између различитих центара и временских одредница у односу на ток болести.

Патофизиолошки доказана АБ

Патофизиолошки доказана дијагноза АБ поставља се када су задовољени клинички и когнитивни критеријуми за АБ узнеуропатолошки доказ.

Деменција која вероватно није АБ:

- 1) Не задовољава клиничке критеријуме за АБ;
- 2) Без обзира на то што су задовољени клинички критеријуми за вероватну или могућу АБ, има довољно доказа за алтернативне дијагнозе, као што је ХИВ деменција, деменција у оквиру Хантингтонове болести или друго, што је ретко могућекао преклапање са АБ;
- 3) иако су задовољени клинички критеријуми за могућу АБ, Аβ и биомаркеринеуродегенерације су негативни.

Клиничка дијагноза АБ

Напомена: Не треба заборавити да је и овде неопходно спровести рутински приступ у циљу искључивања друге неуролошке и/или соматске болести које могу да дају когнитивно оштећење (према протоколу датом за БКП).

- Лабораторијске анализе: TSH, fT4, витамин B12, ако клинички интерес налаже, серолошке тестове на сифилис и ХИВ;
- ЦТ мозга као дијагностички минимум.

ЦТ мозга је дијагностички минимум, али је МР сензитивнија техника за искључење екстензивних васкуларних лезија. FDGPET и SPECT препоручује се у раном стадијуму болести, када постављање дијагнозе представља диференцијално дијагностички проблем, посебно за болеснике испод 65. године живота и за искључење ФТД. ДАТ-СКЕН се препоручује када се сумња на ДЛБ.

Преглед ликвора, цереброспиналне течности, долази у обзир у раном стадијуму болести, када постављање дијагнозе представља диференцијално дијагностички проблем, посебно за болеснике испод 65. године живота (експертско мишљење).

Когнитивна процена у постављању дијагнозе АБ

Препорука за когнитивну процену која је дата у протоколу за БКП саветује се и за испитивање болесника са АБ.

Тамо где нема услова за спровођење детаљне когнитивне евалуације обавезно је урадити мини ментал тест (ММСЕ), тест цртања сата или скраћену верзију (мини-ког), или спровести неформалну технику испитивања памћења, као што је понављање имена, презимена и адресе особа на пример. тест понављања имена и адресе: „Марко Петровић, Кнегиње Љубице 14, Београд, Србија”), или проналажење и памћење три објекта у амбуланти (Табела 10).

Ради боље оријентације, препоручује се коришћење следећих граничних скорова ММСЕ:

стандардни гранични скору општој популацији је 24/30,

27/30 код високообразованих,

21 или 19 код ниже образованих

При процени треба обратити пажњу на матерњи језик болесника и користити преведен ММСЕ из одговарајућег говорног подручја.

Табела 10. Практични упитник за пратиоца

<ul style="list-style-type: none">• Да ли има проблема са присећањем нових догађаја?• Да ли се сећа разговора које сте водили пре неколико дана?• Да ли има више тешкоћа у проналажењу имена/лица?• Да ли има проблема са плаћањем рачуна и финансијама?• Да ли прави грешке при узимању лекова?• Да ли има проблема у транспорту у месту у којем живи?	<p>Ако има три позитивна одговора:</p> <ul style="list-style-type: none">– сигурно има когнитивну детериорацију– потребно испитивање на деменцију?
--	---

Електроенцефалографија (ЕЕГ) није део рутинског клиничког испитивања и корисна је у случајевима када сумњамо на Јакоб-Кројцфелдову болест (ЈКБ) и на епилепсију темпоралног режња, која може да стоји у основи поремећаја памћења.

Друге ликворолошке анализе код АБ осим наведених нису део рутинске клиничке праксе, изузев у случајевима када се сумња на инфламаторне и демјелинизирајуће болести, као и у случајевима са суспектном ЈКБ.

Генетска тестирања код АБ

У случајевима са раним почетком, када треба мислити на аутозомно доминантно генетске форме АБ (мутације АП1, ПС1 и ПС2, већ поменуте у факторима ризика).

Полиморфизам у Апо Е гену (АпоЕ4 варијанта) представља само фактор ризика подложности за развој АБ, али није нинеопходан нити довољан за развој болести. Нема доказа да је потребно Апо Е тестирање у дијагностичке сврхе.

Тестирању болесника са фамилијарном формом АБ и необолелих рођака у ризику може се приступити у специјалним центрима, након саветовања; наиме, препоручује се да се следи протокол за Хантингтонову болести (ХД) искључиво након добијеног њиховог потпуног пристанка (експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010).

3. Терапијске интервенције у АБ

ЛЕЧЕЊЕ ПОЧИЊЕ САОПШТАВАЊЕМ ДИЈАГНОЗЕ!

Саопштавање дијагнозе није штетно и смањује депресију и анксиозност болесника и ближњих.

Већина болесника са благом деменцијом и око 75% неговатеља жели да болесник буде информисан.

3.1. Симптоматска терапија

Инхибитори ацетилхолинестеразе и мемантин у лечењу когнитивних симптома

Нажалост, свуда у свету и код нас на тржишту је за сада доступна само симптоматска, али не и етиопатогенетски заснована терапија за АБ. Ови лекови (инхибитори холинестеразе и мемантин), доводе до стабилизације когнитивног и бихејвиоралног стања и одлажу смештање оболелог у институцију (експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010).

Инхибитори ацетилхолинестеразе

Инхибитори ацетилхолинестеразе (донепезил, ривастигмин, галантамин) су лекови одобрени за лечење симптома благе и умерене форме АБ који остварују своје дејство повећавајући дуготрајнију расположивост ацетилхолина на местима неуротрансмисије. Донепезил и галантамин су реверзибилни инхибитори ацетилхолинестеразе, док галантамин поседује и агонистички ефекат на никотинске рецепторе; а ривастигмин је реверзибилни некомпетитивни инхибитор ацетилхолинестеразе и такође инхибитор бутирилхолинестеразе.

За ове лекове показана је ефикасност у домену когнитивних функција, општег исхода и АСЖ код болесника са благом до умереном АБ (ММСЕ између 16 и 26). Резултати

студија указују на средње опште побољшање у односу на плацебо од три до четири поена на АДАС-Ког (приближна вредност природног погоршања током шестомесечног периода). Иако је већина студија кратког трајања (шест месеци), постоје и студије од једне до три године које указују на дужи ефекат ове групе лекова. Рандомизоване контролисане студије указују да ефекат постоји и код тежих форми АБ (ММСЕ<10). Тако Cochrane Review (2006) наводи да студије потврђују ефекат у благој, умереној и тешкој форми АБ те да није јасно у ком тренутку болести даље давање ових лекова нема смисла. Говори се и о могућем ефекту и у смислу модификације АБ. Постоје и ефекти умереног степена (као и код когнитивних функција) на некогнитивне бихејвиоралне и психолошке симптоме деменције, конзистентан ефекат на психозу и апатију; мање је конзистентан ефекат на агитацију, па чак и негативне студије са донепезилом. Нема конзистентних података за поређење различитих лекова из ове групе.

Донепезил се иницијално дозира 5мг једном дневно ујутру или током ручка. После месец дана потребна је клиничка процена ефекта терапије и доза може бити повећана на максимално 10мг једном дневно, уколико не постоје значајни нежељени ефекти или алергија на супстанцу. Најчешћа нежељена дејства укључују дијареју, мишићне крампе, умор, мучнину, повраћање и несаницу. Доступан је у облику таблета и ородисперзибилних таблета, посебно намењених болесницима који имају проблеме са гутањем.

Иницијална доза ривастигмина у капсуларном облику је 2 x 1,5мг два пута дневно у току оброка и повећава се за 1,5мг уз сваку дозу у интервалима од најмање две недеље. Препоручена терапијска дневна доза је 6–12 мг дневно, у две појединачне дозе, а постигнута доза зависи од тежине и учесталости нежељених ефеката. Постоји и формулација у облику трансдермалног фластера у иницијалној дози 4,6-милиграмског фластера дневно, а ова доза се може повећати до 9,5-милиграмског фластера дневно у интервалу од најмање четири недеље. Најчешћа нежељена дејства су мучнина, повраћање и дијареја. Доступан је и у облику солуције у нашој земљи.

Галантамин је регистрован у нашој земљи у облику капсула са продуженим ослобађањем са почетном дозом од 8 мг, која се узима са првим јутарњим obroком, и са препоруком да се доза повећава на 16 мг једанпут дневно, после четири недеље стабилне терапије са претходном дозом. После ове дозе у трајању од месец дана могуће је прећи на максималну дозу од 24 мг уколико не постоје нежељени ефекти или нетолеранција на претходну дозу.

Према литературним подацима, издвајају се четири добра разлога за увођење инхибитора ацетилхолинестеразе у терапију АБ:

1. јасан позитиван ефекат у клиничким студијама;
2. „куповина” периода побољшаних когнитивних функција у трајању од девет месеци; приликом разматрања индикација за увођење лека овај податак треба да будестављен у контекст чињенице да је очекивани период преживљавања од постављања дијагнозе 4–5 година;
3. анализа ефеката указује на значајне помаке код 40–70% болесника;
4. примарне мере исхода у студији у којој су приоритете одредили сами болесници показују знатно побољшање при примени инхибитора ацетилхолинестеразе.

Мемантин

Мемантин је волтажно зависни, умереног афинитета, некопетитивни антагониста Н-метил-Д-аспартат рецептора (НМДА) који је укључен у глутаматску трансмисију. Иницијална доза је 5мг једном дневно, а повећава се за по 5мг дневно у недељним интервалима до максималне дозе од 20мг дневно у једнострукој јутарњој дози. Најчешћа нежељена дејства су вртоглавица, главобоља, опстипација, поспаност и хипертензија. Доступан је у облику таблета и формулација таблета са продуженим деловањем.

Други лекови који се могу користити у лечењу деменције

Постоје многи лекови који нису комерцијално доступни и који нису званично одобрени за лечење АБ, већ су доступни у клиничким студијама у већим центрима; стога је узимање овакве терапије засновано на добровољној бази и на захтев болесника који се интересује за нове начине лечења.

Лекови за васкуларне факторе ризика за настанак деменције

Подразумева се као потребна примена антихипертензива, статина, лекова за ДМ и лечење свих других соматских обољења тамо где је то индиковано, поред лечења АБ (наведено у тексту „Фактори ризика који се потенцијално могу кориговати”)(експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010).

Контрола 7 ФР (хипертензија, шећерна болест и гојазност у средњем животном добу, депресија, физичка неактивност, пушење и низак ниво едукације) може да превенира 10–25% случајева АБ (1,1–3 милиона болесника).

Испитивање Alzheimer Society-јаиз 2004.године, које је обухватило више од 4.000 испитаника (оболелих, неговатеља и особа које су пружале професионалну помоћ), показује да се три четвртине испитаника изјаснило позитивно и да је сматрало да су лекови за деменцију били до неког степена од користи.

ПРЕПОРУКЕ ЗА ФАРМАКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ АБ(експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010)

<p>1. Три лека из групе инхибитора ацетилхолинестеразе –донепезил, ривастигмин, галантамин –препоручују се као први избор у лечењу</p> <p>А. Благе форме АБ</p> <p>Б. умерене форме АБ под условима наведеним у тачкама 3 и 4.</p>
<p>2. Мемантин се препоручује за лечење болесника оболелих од АБ који имају:</p> <p>А. умерену форму АБ и не подносе или имају контраиндикације за примену инхибитора ацетилхолинестеразе;</p> <p>Б. тешку форму АБ.</p>
<p>3. Лечење се може предузети само под следећим условима:</p> <p>А. лечење може започети само лекар специјалиста (неуролог, психијатар или лекар који је специјализован за лечење старих особа).</p> <p>Б. болеснике који наставе са лечењем треба редовно контролисати користећи когнитивну, глобалну, функционалну и бихејвиоралну процену</p>
<p>4. Уколико се за лечење прописује инхибитор ацетилхолинестеразе, избор лека процењује лекар, узимајући у обзир профил нежељених дејстава, очекивања у вези са тиме да се болесник придржава предложене терапије, као и постојање коморбидних обољења, могућности интеракције са другим лековима и профил дозирања.</p>
<p>5. При оцени тежине АБ и потребе за лечењем, треба се водити тестом ММСЕ тамо где је то могуће.</p>

Резултати клиничких дупло-слепих плацебо контролираних проспективних студија на око 6.000 болесника са АБ који су праћени три до дванаест месеци (резултати 2.548 публикованих студија, од тога 380 првог реда) показали су да инхибитори ацетилхолинестеразе имају позитивне ефекте на когнитивни и бихејвиорални статус болесника и до годину дана од лечења, а да, у дугорочном погледу, после три године употреба инхибитора холинестеразе одлаже смештање болесника у институцију.

Опште напомене:

1. У случају да пацијент неподноси лек, пребацити га на други само након потпуног смиривања нежељених ефеката слепопрекида првог лека.
2. У случају неефикасности, пребацавање се може извршити преко ноћи, са бржим третирањем након тога.
3. Пребацавање се не препоручује код особа које су изгубиле ефекат неколико година након започињања терапије.

А. Прекид терапије, чак и од само неколико недеља, може довести до тога да се болесник по поновљеном успостављању терапије не врати на когнитивни и функционални ниво који је током терапије достигао.

Б. У дуготрајним отвореним студијама са инхибиторима ацетилхолинестеразе (донепезил), прекид третмана од шест недеља узроковао је губитак побољшања у когнитивним функцијама постигнут током лечења.

а) скорови когнитивних функција поправили су се са враћањем терапије, али не до претходног нивоа, и нису га досегли у даљем току;

б) током прекида од само три недеље, иницијални ефекти нису потпуно изгубљени и скорови когниције су били изнад базних вредности до поновног успостављања терапије.

4. Мемантин, некомпететивни антагониста НМДА-Р, има конзистентније позитивно дејство код умерених до тешких у односу на лаке до умерене форме АБ.

Лекови и помоћна средства за које нема доказа да делују на АБ

(експертско мишљење EFNS Guidelines, Hort, 2010)

Нема доказа за коришћење препарата:гинко билоба, витамини Е, Ц, витамини Б комплекса (посебно витамин Б12 и фолна киселина), пирacetам, ницерголин, винпоцетин, церебролизин, хидергин, пентоксифилин, цинедил – било у превенцији когнитивног пада било у лечењу БКП или АБ, што је показано у великим студијама са дугогодишњим праћењем.

Употреба гинко билобе није показала смањен когнитивни пад у старијој популацији код когнитивно неоштећених особа или особа са БКП (Snitz и сар., 2009).Примена гинко билобе није редуковала целокупну инциденцу АБ у здравој старијој популацији и у оних са БКП (DeKosky и сар.,2009; Vellas и сар., 2012). Исто тако, негативне су студије у погледу ефекта аспирина, нестероидних антиинфламаторних лекова, витамина Е, естрогена.Иако су широко присутни, за сада ниједан од следећих препарата није одобрен за лечење деменције јер нема довољно доказа о користи од њихове употребе за ову индикацију: витамин Е, пирacetам, ницерголин, хидергин, пентоксифилин, цинедил, витамини Б комплекса и посебно витамин Б12 и фолна киселина.

4. Терапијске интервенције на плану некогнитивних и бихејвиоралних испада који се срећу у АБ

4.1.Бихејвиорални и психолошки симптоми деменције (БПСД)

Бихејвиорални и психолошки симптоми деменције (БПСД) су некогнитивни поремећаји који се појављују код 80–90% болесника, или у виду епизода или хроничних стања, у различитим фазама болести. Они обухватају широку палету симптома која укључује агресију (физичку агресивност, борбеност, претеће понашање), агитацију, немир, бесциљно шетање и моторне стереотипије, репетитивну вокализацију и псовање, викање, лутање, сексуалне дезинхибиције, поремећаје апетита и сна.Од психолошких проблема најчешће се помињуанксиозност, депресивност, суицидалне тенденције, психоза (суманутости и халуцинације) (експертско мишљење АРАGuideline, 2007; експертско мишљење ВСМАGuideline, 2008). Ове тегобе доста утичу на целокупно стање болесника и неговатељаи један су од најзначајнијих симптома који доводе до смештаја у институцију, као и давања лекова са знатним

нежељеним дејствима. Због тога је веома важно њихово правовремено препознавање, праћење и правилно лечење.

Мултифакторијална природа ових поремећаја представља дијагностички и терапијски изазов и захтева сарадњу болесника, неговатеља и здравствених радника који су укључени у бригу о болеснику (експертско мишљење ВСМАGuideline, 2008). Првенствено треба прикупити информације о дотадашњем понашању болесника, начину почетка тегоба, њиховом интензитету, евентуалном обрасцу понављања, могућим преципирајућим факторима, те последицама њиховог појављивања, због чега се неговатељима саветује вођење дневника са овим подацима.

Потребно је обратити пажњу на следеће факторе: измену вида и слуха, констипацију, инфекције, непознате или неадекватно лечене болове, метаболичке поремећаје, срчана обољења, делиријум, депресију и друго, потом појаву нежељених дејстава лекова, као и других физичких или емотивних поремећаја.

Општи принципи лечења БПСД подразумевају:

- нефармаколошки приступ: треба га започети одмах за симптоме који нису подложни фармаколошком лечењу (лутање, персеверативно понашање, сексуално неадекватно понашање);
- фармаколошки приступ: циљано обраћање пажње на симптоме које треба лечити фармаколошки, као што су агитација, агресија, психоза и депресија. Треба лечити болесника ниским дозама лекова, споротитрирати лекове и пратити ефекат и безбедност. Након одређеног периода употребе лекове треба искључивати постепено да би се избегли симптоми наглог прекида лечења.

Нефармаколошке мере у терапији БПСД

Нефармаколошке мере представљају најбољи терапијски приступ на почетку лечења бихејвиоралних и психолошких поремећаја у АБ.

Болесник најбоље функционише у безбедном, мирном и познатом окружењу, уз адекватну подршку неговатеља.

Смирени неговатељ – смирени болесник.

Нефармаколошке мере представљају најбољи терапијски приступ на почетку лечења бихејвиоралних и психолошких поремећаја у АБ. Нефармаколошка терапија обухвата психосоцијалне и бихејвиоралне технике које су усмерене на промену физичких, психосоцијалних фактора и фактора окружења који могу изазвати агитацију, агресију или друге поремећаје. Терапијска стратегија је прилагођена сваком болеснику, у складу са његовим културним, религиозним опредељењима, жељама, могућностима и животним искуством. Болесник најбоље функционише у безбедном, мирном и познатом окружењу, уз адекватну подршку неговатеља.

Нефармаколошки третман се показао као користан, са великим потенцијалима и као исплатив приступ који побољшава квалитет живота како болесника тако и неговатеља.

Нефармаколошке технике могу се поделити на бихејвирално, емоционално, когнитивно и стимулативно оријентисане. Бихејвиоралне мере представљају систематизоване, временски ограничене, одређене поступке које спроводе неговатељи који су обучени или усмерени од стране стручних лица (медицинске сестре, дефектолози, психолози, радни терапеути) (експертско мишљење NICE Guideline, 2007). Емоционалнооријентисане мере имају за циљ да стимулишу сећања болесника стварањем познатог окружења, пуштањем видео и аудио записа блиских особа и друго, са различитим резултатима у различитим студијама, од статистички несигнификантних до значајног смањења агитације.

Стимулационооријентисане мере могу се примењивати код болесника у свим стадијумима деменције од стране стручног особља и обучених волонтера (NICE Guideline, 2007). Оне обухватају музикотерапију, плес, бављење ликовном уметношћу, терапију кућним љубимцима, терапију мирисима, масажу, различите видове рекреације, итд.

Фармаколошке мере лечења БПСД

Већина водича препоручује **нефармаколошке мере као терапију првог избора** за некогнитивне поремећаје у АБ. Уколико нефармаколошке мере нису имале ефекта, укључује се медикаментозна терапија.

Лекови су терапија првог избора у случају постојања изражених тегоба или уколико постоји ризик од повређивања самог болесника и људи из његовог окружења.

Пре увођења фармакотерапије морају се размотрити потенцијални ризици који произлазе из соматског стања болесника (смањена бубрежна и јетрина функција, постојање различитих обољења), као и других околности (узимање већег броја лекова). То доводи до измењене фармакокинетице лекова (апсорпције, везивања за протеине, метаболизма и екскреције) и чешће појаве нежељених дејстава.

Пре увођења терапије потребан је разговор са болесником, уколико има увид у сопствено стање, или неговатељем, у којем би се објаснили потенцијални ризици и корист дате терапије, предочили могући нежељени ефекти и добио пристанак за дате терапијске мере (експертско мишљење ВСМА Guideline, 2008). Потребно је посебно истаћи повећан ризик од цереброваскуларних догађаја (мождани удар), погоршања когнитивних сметњи, као и могућег смртног исхода, али размотрити и ризик од неукључивања терапије (експертско мишљење APA Guideline, 2007). Неопходно је дефинисати постојеће некогнитивне симптоме, квантификовати их и пратити их у одређеним интервалима, те документовати њихове промене. Такође, потребно је пратити појаву нежељених дејстава лекова. Избор лека зависи од стања самог болесника, а његова иницијална доза мора бити најмања могућа. Повећање дозе лека је постепено, са дугим интервалима између два повећања. Третман је временски ограничен, лек треба постепено искључити чим се стање болесника стабилизује (експертско мишљење NICE Guideline, 2007). Понекад се терапија ординира дуже времена уколико се процени да би поновна појава симптома имала тешке последице, уз документовање разлога за продужење терапије, као и редовно праћење свих ефеката (експертско мишљење ВСМА, 2008).

4.2. Депресија у АБ

Депресија код оболелих од АБ треба да се разматра када се одржава снижено расположење, самоомаловажавање и изјава да жели да умре, ако постоји лична или породична анамнеза о депресији. И поред тога што је нефармаколошка стратегија саветована према препорукама, овде постоје ограничења због когнитивног оштећења и прогресивне афазije и поремећаја памћења. Когнитивно-бихејвиорална терапија прилагођена оболелима од АБ може бити корисна у третману депресије и анксиозности уколико је примењују едуковани неговатељи и терапеути. Релаксациони тренинг и окупациона терапија, вежбе опуштања, структурисање дневних активности, учење разних вештина, дружење са љубимцима и побољшање вештина решавања проблема

могу бити корисни за оболеле од АБ. Студије подржавају примену антидепресива код старијих депресивних болесника без деменције, међутим, ови подаци су неконзистентни у лечењу депресије код болесника са АБ. Консензус клиничара подржава примену антидепресива. Када је у питању одабир антидепресива, селективни блокатори поновног преузимања серотонина (ССРИ) представљају прву линију у третману депресије и анксиозности болесника са деменцијом, будући да имају бољи профил нежељених ефеката и уопште мање антихолинергичких и кардиоваскуларних нуспојава. Ни за један ССРИ није доказано да има супериорну ефикасност у односу на неки други. Препорука је да прва линија антидепресива буду: циталопрам, есциталопрам, сертралин, моклобемид, венлафаксин, бупропион, миртазапин (Табела 11). Уколико болесници имају слаб одговор или лоше толеришу ССРИ, као друга линија користе се венлафаксин, миртазапин и бупропион. Тразодон, антагонист 5НТ2А/инхибитор преузимања серотонина, има седативне нежељене ефекте и може се користити када су присутни несаница или озбиљна агитација (доза 25 до 50 мг увече до максималне дозе од 200 мг). Нежељени ефекти свих поменутих лекова су идентични онима који се виде при коришћењу у општој популацији недементних. Уколико постоји ремисија симптома, сматра се да треба третирати болесника још 1–2 године у пуној терапијској дози.

Табела 11. Препоручене дозе антидепресива у деменцији

Медикамент	Почетна доза(мг/д)	Опсег доза(мг/д)
Селективни блокатори преузимања серотонина		
Флуоксетин	10	10–40
Сертралин	25	25–200
Пароксетин	10	10–40
Циталопрам	10	10–40
Есциталопрам	5	5–20
Други антидепресиви		
Бупропион	150	300
Миртазапин	7,5	15–45
Венлафаксин	37,5	75–225

4.3. Остали некогнитивни поремећаји

Апатија

Апатија подразумева пад мотивације и иницијативе, емоционалну отупелост и индиферентност, уз нарушену способност одржавања АСЖ. Апатија се јавља независно и њено разликовање од депресије је кључно у клиничкој процени. Апатија се виђа код 50% болесника са АБ и значајна је пошто омета негу болесника и њихово учешће у друштвеним и терапеутским активностима. Дизегзекутивни синдром често укључује апатију.

У нефармаколошком приступу неговатељима треба објаснити да треба да промене формулацију стимулативних активности тако да оне не буду у облику наредбодавних захтева, јер неиспуњавање налога није знак ината, тврдоглавости и лењости већ је узроковано болешћу.

Инхибитори ацетилхолинестеразе су у клиничким истраживањима показали да смањују симптоме апатије, као и примена стимулативних антидепресива, као што су бупропион и венлафаксин. За остале антидепресиве важи да већина ССРИ може да је и погорша. Примењују се и бромокриптин, амантадин и психостимуланси. Препоручени лекови приказани су у Табели 12.

Табела 12. Типичне почетне и максималне дозе могуће терапије апатије у деменцији

Медикамент	Почетна доза(мг/д)	Максимална доза(мг/д)
Инхибитори ацетилхолинестеразе		
Донепезил	5	10
Ривастигмин капсуле	3	12
Ривастигмин фластер	4,6	9,5
Галантамин	8	24
Бупропион(продужено ослобађање)	150	300
ССРИ	Према упутству	Према упутству
Метилфенидат	2,5–5	20

Анксиозност

Болесници са АБ постају анксиозни из страха да не буду остављени сами, напуштени, да не буду смештени у институцију, мисле да су људи из окружења непријатељски расположени. Као нефармаколошке мере, потребно је пронаћи разлог зашто је особа уплашена и забринута, идентификовати шта је за болесника умирујуће и релаксирајуће, окружити болесника блиским објектима, укључити породицу, а ако је особа смештена у институцију, симулирати услове из блиске околине (нпр. фотографије блиских особа,

лични предмети које је болесник одраније користио и слично). Међу фармаколошким мерама примењује се антидепресивна (циталопрам, есциталпрам, сертралин, тразодон, пароксетин) и анксиолитичка терапија (лоразепам од 0,5 до 1 мг сваких 4–6 сати максимално 1–3 мг на дан, алпразолам од 0,25 до 0,5 мг почетна, максимална 1–2 мг), у случајевима када нефармаколошке мере не помажу. Неки водичи препоручују клоназепам у дозама од 0,5 до 2 мг на дан. Повећавање дозе и искључивање лека треба да буде постепено, с тим што је потребно ограничити употребу бензодиазепинана кратке периоде, а дуже их користити само у дуготрајним анксиозним стањима (експертско мишљење ВСМА Guideline, 2008, експертско мишљење АРА Guideline, 2007).

Психоза

Психоза се испољава код чак 50% оболелих од АБ, а могу је пратити и сумануте идеје о неверности партнера, поткрадању или прогањању. Типични су и синдроми мисидентификације ТВ лица или свог lika у огледалу. Лечење зависи од степена узнемирености и/или нелагодности које ови феномени изазивају код болесника или неговатеља, па се могу применити рisperидон (у дневној дози од 0,25 до 2 мг), оланзапин (дневна доза 2,5–10 мг), клозапин (у дневној дози од 25 мг) или кветијапин (до 200 мг).

Избор антипсихотика зависи од стања и коморбидитета самог болесника. Према неким препорукама (експертско мишљење АРА Guideline, 2007), могу се користити кветијапин и ариприпазол, али у великом броју препоруканајбољи избор у краткотрајној терапији психозе и агресивности код оболелих од АБ са тешким облицима деменције јесте лек рisperидон, у облику таблета и у солуцији која нема мириса и укуса. Након увођења терапије, контроле су неопходне сваке 1–3 недеља, а уколико је третман ефикасан, лек се искључује после три месеца, постепено, у малим корацима. Поједини водичи препоручују и инхибиторе холинестеразе, посебно ако примена антипсихотика није довела до побољшања.

Агитација/агресивност

Агитација се може испољити као: а) физичка (моторна) у виду неагресивних облика понашања (општи немир, репетитивни маниризми, пејсинг, скривање ствари, неадекватно облачење и свлачење), али и физички агресивних форми понашања (ударање, гурање, гребање, грабљење, шутирање, уједање) и б) вербална, када се такође може радити о неагресивном понашању (негативизам, одбијање свега, стална потреба за пажњом, вербално наређивање, жалбе и цвиљење, ирелевантни прекиди), као и

агресивно (вриштање, напади беса, прављење буке). У нефармаколошком приступу агитацији важно је оболелом дати објашњења корак по корак, користити гестикулацију, склонити оболелог из ситуације у којој има претерану стимулацију, обезбедити мир и релаксирајуће окружење и др. Веома је важно третирати соматске сметње, бол, констипацију и уринарну ретенцију, јер они могу бити узрок агитације болесника; треба размотрити и могућност да се ради о делиријуму. Уколико нефармаколошке мере не дају резултате, потребно је размотрити индикације за примену фармаколошких средстава, а прва линија терапије су, ако се ради о агитацији без психозе, комбинација атипичних антипсихотика и антидепресива (Табела 13). Уколико се ради о психози, превасходно се примењују атипични антипсихотици, на првом месту рисперидон, оланзапин, кветијапин и арипипразол (дозирање приказано у Табели 13).

При примени атипичних антипсихотика потребно је имати у виду упозорење о постојању већег ризика за смртни исход услед срчаних догађаја (срчана декомпензација, изненадна смрт), али и за мождани удар, настанак инфекција као што је нпр. пнеумонија, па је због тога веома важно одмерити корист и ризик примене ових лекова. Нежељени ефекти ових лекова су седација, екстрапирамидни знаци, падови и преломи, повећање телесне тежине и дислипидемија код неких лекова. Примена типичних неуролептика скопчана је са већим ризиком за смртни исход.

Не препоручује се парентерална примена бензодиазепина и хлорпромазина. У екстремним случајевима када се примењује халоперидол парентерално, потребан је мониторинг екстрапирамидних симптома.

Бензодиазепини имају мању ефикасност и веће нежељене ефекте у односу на антипсихотике, али се могу препоручити за болеснике са ретким епизодама агитације или за седацију пре извођења одређених медицинских процедура (нпр. вађење зуба и слично), а фаворизују се лоразепам (од 0,5 до 1 мг на сваких 4–6 сати максимално 1–3 мг на дан), као и клоназепан (дневна доза 0,5 мг до 2 мг).

Карбамазепин или окскарбазепин дају се у почетној дози од 50 до 100 мг на дан, подељено у четири дневне дозе, са постепеним повећањем до постизања ефекта и максимална доза од 600 до 800 мг. Уколико постоји сексуална дезинхибиција, препоручују се ССРИ због ефекта на смањење либида и карбамазепин, а код мушкараца и медроксипрогестерон (експертско мишљење АРА Guidelines, 2007).

Табела 13. Дозирање атипичних антипсихотика

Почетна доза	Титрација	Максимална дневна доза
--------------	-----------	------------------------

Рисперидон	0,25–0,5 (1–2x)	0,25 на 3–7 дана	1 или 2 мг
Оланзапин	2,5–5мг (1x)	2,5–5мг на 3–7 дана	7,5–10 мг
Кветијарин	25–50 мг (2x)	50 мгу 2 дозе на 3–7 дана	200 мг
Ариприпазол	2–5мг	2–5мг на 3–7 дана	10 мг
Халоперидол	0,25–0,5 (1–2x)	0,25 на 3–7 дана	1 или 2 мг

При примени атипичних и типичних антипсихотика постоји већи ризик за смртни исход услед срчаних догађаја (срчана декомпензација, изненадна смрт), али и повећан ризик за мождани удар.

4.4. Терапија поремећаја спавања

Поремећаји сна јављају се код 25–50% болесника са деменцијом, пре свега због физиолошких промена у старијем животном добу (фрагментирани сан, мултипла и продужена буђења, релативан пад у спороталасном спавању, пораст дневне поспаности), а затим због патолошких промена у супрахијазматичном једру, у склопу нежељених ефеката лекова (инхибитори ацетилхолинестеразе и др.) или коморбидних обољења, нелечених болова или лоше хигијене спавања.

Терапија поремећаја сна има за циљ смањење несанице, поремећаја сна, ноћне конфузности, ноћног лутања и повређивања, као и повећање комфора болесника и смањење стреса неговатеља.

Терапија се може започети нефармаколошким мерама које обухватају рутину у успављивању и буђењу, ограничавању дневног одмора, избегавању узимања течности у вечерњим сатима, спровођењу смирујућих вечерњих ритуала и обезбеђивању адекватне физичке и менталне активности током дана (експертско мишљење АРАGuideline, 2007). Уколико постоји и депресивност, треба изабрати антидепресиве са седативним дејством (миртазапин или тразодон), или код постојања психозе атипичне антипсихотике са већим седативним ефектом. Терапија може обухватити тразодон (25–100 мг увече пре спавања), золпидем (5–10 мг увече), залеплон(5–10 мг увече) или бензодиазепине са посебним опрезом (0,5–1 мг лоразепама). Употреба препарата са дифенхидраминоом се не препоручује због његових антихолинергичких ефеката (експертско мишљење АРА Guideline, 2007).

5. Палијативна нега оболелих од АБ

Палијативна нега је специјализована интервенција и подршка која се обезбеђује особама у терминалној фази болести и укључује негу и подршку члановима породице и пружаоцима неге. Циљ палијативне неге јесте да успостави што је могуће бољиквалитет живота болесника, њихових породица и пружалаца неге.

С обзиром на то да постоји велика потреба за палијативном негом код оболелих од деменције, требало би покренути поступак за увођење АБу ред болестикод којих је потребна палијативна нега. Стога се даје предлог мера палијативног збрињавања у терминалној фази деменције.

- 1.1. У палијативно збрињавање оболелих од деменције треба да буду укључени здравствени радници из примарне здравствене заштите и геронтолози из секундарних здравствених установа.
- 1.2. Терцијарни центри треба да обезбеде едукацију здравствених радника кроз континуирану медицинску едукацију, као и радионице за неговатеље.
- 1.3. У складу са током болести, код болесника у фази тешке деменције (ММСЕ мањи од 10) развој следећих симптома упућује на терминалну фазу:
 - А) прогресивно смањење способности за бригу о себи до потпуне зависности од неговатеља;
 - Б) смањење способности или жеље да се креће самостално, везаност за столицу или кревет;
 - В) погоршање говора и могућности комуникације до инкохерентног или мутизма;
 - Г) промене понашања: ратоборност, јецање, вриштање, упадљиво пасивно и тихо понашање;
 - Д) губитак способности за самостално храњење, што је обично удружено са оштећењем гутања и повећаним ризиком од аспирације, прогресивни губитак апетита;
 - Е) друге компликације: инконтиненција сфинктера, мишићна атрофија, контрактуре, ризик од делиријума, рекуренте инфекције, пнеумонија, бол, декубитус, оштећења коже.
- 1.4. Особе са деменцијом су боље неговане у фамилијарној средини. Сходно томе, за оболелу особу у терминалној фази је, кад год је то могуће, боље да буде збрињавана на месту на којем је негована него да буде транспортована у болницу.
- 1.5. Генерално, саветује се да се обраћа пажња на уобичајене проблеме који се јављају у старијем животном добу и код терминално болесних људи, као што су исхрана, столица, хидрација, бол, могуће инфекције, падови и повреде, декубиталне ране или

медикација. Потребно је применити уобичајене мере које су у широкој употреби у оваквим ситуацијама.

1.6. Поштовање религиозних и културних потреба оболелог и неговатеља има значај и у терминалној фази деменције.

6. Сервиси за помагање људима са деменцијом: од примарне здравствене заштите до терцијарних установа

Здравствена и социјална заштита, када је реч о оболелима од деменције и њиховим неговатељима, треба да обезбеди што квалитетнији живот, што већу и што дужунезависност и што већу укљученосту активности заједнице у којој живе. Координација активности служби здравствене и социјалне заштите, добра комуникација између здравствених и социјалних радника и болесника и њихових неговатеља од суштинског је значаја у циљу пружања адекватних информација како болесницима, сходно њиховим могућностима, тако и њиховим неговатељима током трајања болести. Социјална и здравствена заштита треба да обезбеди подршку засновану на индивидуалној процени оболеле особе, претходног начина живота, социјалних и породичних околности, соматских и менталних здравствених потреба и тренутног нивоа функционисања.

Особље социјалне здравствене заштите треба да поступа са болесницима и њиховим неговатељима са поштовањем у сваком тренутку, узимајући у обзир специфичне потребе и сходно њиховим различитостима, као што су пол, године, етичка припадност, вероисповест, личне особности. Основне смернице здравствене и социјалне заштите подразумевају пружање примарне здравствене заштите, омогућавање различитих видова подршке и услуга усклопу кућне неге, услова становања, пружања општих и специфичних услуга дневне неге, доступност установа за смештај оболелих и старање о њима, обезбеђивање помоћних технологија, неге у општим болницама, неге у специјализованим установама и доступност специјализованих мултидисциплинарних тимова стручњака. (експертско мишљење NICE Guideline, 2007)

Примарна здравствена заштита често се идентификује као Ахилова пета у пружању неге и услуга оболелима, те стручњаци стално упозоравају на потребу систематског јачања ове области. Резултати више скорашњих великих мултинационалних канадских, европских и аустралијских истраживања потврђују велик етешкоће у препознавању раних симптома деменције и реаговању на њих (у породичном и социјалном окружењу

тај временски период се креће од једне до две године) и знатна кашњења у постављању дијагнозе болести и пружању одговарајуће помоћи. Иако се већина особа прво обрати лекару примарне здравствене заштите, у највећем броју случајева дијагнозу болести поставља лекар специјалиста (према европским истраживањима, временски период који прође од почетка болести до постављања дијагнозе просечно износи 20 месеци).

Волонтерске организације могу имати важну едукативну улогу, дају савете о нези оболеле особе и представљају извор подршке, али многе оболеле особе и њихови неговатељи нису у контакту са овим организацијама (експертско мишљење NICE Guideline, 2007).

У неколико последњих година многе владе су дефинисале деменцију као национални приоритет, уз формирање националних оквира за деловање ради што боље информисаности и политике и што адекватнијег пружања услуга и помоћи, али и пружања подршке истраживачким иницијативама. У том циљу препозната је потреба организације центара за поремећаје памћења и деменције, посебно у оквирима који би имали посебну улогу у раној дијагнози БКП и АБ и у едукацији медицинског и немедицинског особља са намером да се побољша квалитет живота како болесника са АБ тако и њихових неговатеља.

7. Подршка и интервенције за помоћ неговатељима оболелих од АБ

Неговатељи болесника оболелих од деменције спадају у највулнерабилнију популацију неговатеља и изложени су високом нивоу стреса, имају изражен осећај кривице, често праћен депресивношћу и другим психолошким проблемима.

Препоруке:

Психоедукационе интервенције треба да буду понуђене породици и другим неформалним неговатељима оболелих од деменције одмах након постављања дијагнозе.

Препоручује се да се у даљем току болести за неговатеље који су суочени са бихејвиоралним симптомима оболелих од деменције организује тренинг који укључује и активно учествовање неговатеља (нпр. играње улога у решавању бихејвиоралних проблема).

Проблем психолошког оптерећења неговатеља треба решавати подршком, саветовањем и/или когнитивно бихејвиоралним интервенцијама.

Депресију неговатеља треба решавати у складу са препорукама за лечење депресије.

1. Терцијарни центри треба да једном у шестмесеци организују радионице за едукацију медицинског особља и парамедицинског особља – неговатеља укључених у збрињавање оболелих од АБ у палијативној нези и оних који раде у домовима за старе људе, с обзиром на то да код нас не постоје специјализовани центри за оболеле од АБ.
2. Терцијарни центри треба да једном у четири месеца организују радионице за неговатеље, као и за едукацију медицинског и парамедицинског особља укљученог у негу оболелих од АБ.
3. Усмеравање испецифична едукација кадрова за спровођење психоедукације, когнитивне и бихејвиоралне терапије, терапије подршком коднеговатеља оболелих од деменције.
4. Правовремено препознавање депресије код неговатеља и лечење у складу са препорукама.
5. Подстицање формирања служби које би омогућиле временски ограничену помоћ у различитим аспектима неге оболелих од деменције.

РЕФЕРЕНЦЕ

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270-9.

APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias, Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Blass DM. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56.

Barnes De, Yaffe K. The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10(9):819-828.

Cognitive Impairment in the Elderly –Recognition, Diagnosis and Management. Guidelines and Protocols. British Columbia Medical Association (BCMA), Revised 2008.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(19):2253-62

Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):363-81.

Friedland RP, Nandi S. A modest proposal for a longitudinal study of dementia prevention (with apologies to Jonathan Swift, 1729). *J Alz Disease* 2013;33:313-315.

Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contribution to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Health Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-2713.

Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogeava E, Majounie E, et al; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368(2):117-27.

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236-48.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9.

Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; doi: 10.1101/cshperspect.a006239.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.

Neumann H, Daly MJ. Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368(2):182-4. *J Alzheimers Dis* 2013;33(2):313-5.

Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol and Statins in Alzheimer's Disease: II Review of Human Trials and Recommendations. *Arch Neurol* 2011;68(11):1385-1392.

Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(24):2663-70.

Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al; GuidAge Study Group. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(10):851-9.