

# AZ ALZHEIMER-KÓR TERÁPIÁJA

KOVÁCS TIBOR

Semmelweis Egyetem ÁOK, Neurológiai Klinika, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A dementia az öregedő társadalmak népbetegsége, okai között az Alzheimer-kór (AK) a leggyakoribb. Jellemző neuropatológiai elváltozásai az intracelluláris neurofibrilláris kötegek (NFT) és az extracelluláris szenilis plakkok. A NFT-eket főként kóros mértékben foszforilált mikrotubulus-kötő fehérje, a tau alkotja, míg a szenilis plakkok kóros másodlagos szerkezetű  $\beta$ -amyloid fehérjéből épülnek fel; ez utóbbi az amyloid prekursor protein (APP) kóros hasításakor jön létre, melyet a  $\beta$ - és  $\gamma$ -szekretáz végez.

Az AK farmakoterápiájában tünetjavító és progressziót lassító kezelési formák léteznek. A legelterjedtebb, nem specifikus szerek a nootropikumok, melyeket inkább az egyéni meggyőződés, semmint evidencián alapuló kezelési elvek szerint alkalmazunk.

Napjainkban az acetilkolinészteráz-gátló (AChEI) gyógyszerek alkotják az AK kezelésének gerincét, elsődlegesen a kognitív, kisebb mértékben a nem kognitív tünetek javítását célozzák, emellett a betegség progresszióját is lassítják; alkalmazásuk enyhe vagy közepes súlyos (MMSE 26-10 pont között) stádiumban támogatott, de a súlyos szakaszban is hatékonyak illetve a neuropszichiátriai tüneteket is mérséklék.

Az AK közepesen súlyos és súlyos stádiumaiban javasolt a memantin, mely az N-metil-D-aszpartát glutamát receptor nem-kompetitív antagonistája. A memantine kombinálható AChEI-val is.

A jövőben több, a patológiai elváltozások kialakulását befolyásoló, „kóros” kezelés válhat elérhetővé. A  $\beta$ -amyloid termelődésének illetve agyi lerakódásának gátlását célzó kutatások a leggyakoribbak. A  $\beta$ -amyloid aktív vakcinációval (AN-1792) folytatott vizsgálatot leállították mellékhatásai miatt, de jelenleg is több aktív és passzív immunizációs terápia kidolgozása folyik. Lehetséges a  $\beta$ -amyloid aggregációját gátló peptidfragmensek illetve az aggregációhoz szükséges  $\text{Cu}^{2+}$  és  $\text{Zn}^{2+}$  ionok hatását gátló kelátképzők használata is. A  $\beta$ -amyloid képződéséért fe-

lős proteázok gátlószerei is ígéretesek. A  $\beta$ -szekretáz gátlószereinek fejlesztése napjainkban eredményez olyan kis molekulású vegyületeket, melyek a vér-agy gáton is áthatolnak. A  $\gamma$ -szekretáz gátlóit már III. fázisú vizsgálatokban kutatják, de ezen az enzimen keresztül fejtheti ki kedvező hatását a  $\beta$ -amyloid szint csökkentésében az ibuprofen is.

Az NFT-k kialakulásának gátlása is ígéretes lehet. A kóros foszforilációt végző enzimek (elsősorban a glikogén-szintáz kináz-3) gátlószereinek fejlesztése a közeljövőben klinikai vizsgálatra alkalmas vegyületeket eredményezhet, hasonlóan a foszfatázok aktivátoraihoz.

E két alapvető mechanizmus mellett több más vizsgálata is folyik. Nem igazolták a nem szteroid gyulladáscsökkentők és a sztatinok kedvező hatását. Kevés betegen végzett vizsgálatok szerint például kedvező az intraventriculárisan adott idegnövekedési faktor (nerve growth factor). A diabetes mellitus kezelésére használt peroxisoma proliferátor aktivált receptor (PPAR) agonista rosiglitazone is javította a memóriát és az executív funkciókat.

Az AK jelenlegi mérsékelt kezelési lehetőségei robbanásszerűen bővülnek majd, ami a betegség diagnosztikájának fejlődése mellett az ellátás további specializálódását vonja maga után. A kezelési költségek növekedését az előre jelezhetően növekvő betegszám tovább fokozza, így az AK és a dementia a közeljövőben vezető gazdasági, társadalmi, egészségügyi problémává válik, melynek kezelése szakmai, gazdasági, politikai feladat, mellyel már napjainkban is szembe-sülni kell.

**KULCSSZAVAK:** Alzheimer-kór, kolinészteráz-gátlók, memantin,  $\beta$ -amyloid, tau,  $\beta$ -szekretáz,  $\gamma$ -szekretáz

## THErapy OF ALZHEIMER DISEASE

Dementia is one of the most important health problems in the aging populations. The most frequent cause of it is Alzheimer's disease (AD) which is characterized by intracellular neuro-

fibrillary tangles (NFT) and the extracellular senile plaques. The NFTs are mainly formed by the hyperphosphorylated microtubule-binding protein, the tau, while the senile plaques are composed of  $\beta$ -amyloid protein cleaved from the amyloid precursor protein (APP) by the  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretases.

The pharmacotherapy of AD consists of symptomatic and disease-modifying therapies. The most frequently used therapeutic agents are the nootropic drugs supported by personal rather evidence based experiences.

The leading-edge therapy of AD at present is the inhibition of the acetylcholine-esterase enzyme (AChEI) with mainly cognitive symptomatic and weak disease-modifying effects; they are licensed in the mild and middle stages of AD (MMSE 26-10), but their effect is proved in the severe stage of the disease and they are effective in the management of the neuropsychiatric symptoms too.

Memantine (which is an inhibitor of the N-methyl-D-aspartate receptor) is used in the middle and severe stages of AD and it can be effectively combined with AChEIs.

The future therapy of AD will possibly be a „causative” therapy. The most frequent directions are therapies aiming to decrease the production or the deposition of  $\beta$ -amyloid peptide. The active vaccination study of AN-1792 was terminated because of immunological side-effects, but several active and passive immunisation therapies are in development nowadays. It is also possible to inhibit the aggregation of the  $\beta$ -amyloid peptide with peptide fragments or

with  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$  ion chelators. A promising direction is the inhibition of the enzymes responsible for the production of the  $\beta$ -amyloid peptide:  $\beta$ -secretase inhibitors with low molecular weight and penetrability through the blood-brain barrier are developed while the inhibitors of the  $\gamma$ -secretase (some of them are the derivatives of the non-steroid anti-inflammatory drug ibuprofen) are tested in phase III trials.

The inhibition of NFT formation might be promising too and inhibitors of the enzymes responsible for the hyperphosphorylation of the tau (like the glycogen synthase kinase-3) are in development.

Several other therapeutic methods are studied. NSAIDs and statins are useful in the prevention of the disease but they are failed in symptomatic treatment. There are promising studies in few patients using nerve growth factor therapy and some studies proved that peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) agonist rosiglitazone (which is used to treat diabetes mellitus) is effective in AD.

The presently modest therapeutic interventions of AD will explode in the near future and together with the improved diagnostics of the disease they will cause further specialization with increased treatment and caring costs amplified by the ever growing number of the patients. This means that AD is and will be one of the most important diseases for the health care systems.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, memantine,  $\beta$ -amyloid, tau,  $\beta$ -secretase,  $\gamma$ -secretase

A dementia az öregedő társadalmak népbetegsége. Prevalenciája a korral nő, 65 éves életkor felett 5 évente megduplázódik (Cummins, 2004). A dementiák döntő többségét (kb. 40-70%-át) az Alzheimer-kór (AK) okozza, a vascularis dementia előfordulása 15-20%, míg a degeneratív dementiák közül a frontotemporalis dementiák és a diffúz Lewy-testes dementia említendők még, azonban neurofarmakológiai szempontból az AK messze kiemelkedő jelentőségű.

Az AK degeneratív idegrendszeri betegség, jellemző neuropatológiai elváltozásai az intracelluláris neurofibrillaris kötegek (neurofibrillary tangles, NFT) és az extracelluláris szenilis plakkok. A NFT-eket főként kóros mértékben foszfo-

rilált mikrotubulus-kötő fehérje, a tau alkotja (1. ábra), míg a szenilis plakkok kóros másodlagos szerkezetű  $\beta$ -amyloid fehérjéből épülnek fel. A  $\beta$ -amyloid az amyloid prekursor protein (APP) kóros hasításakor jön létre (2. ábra): fiziológiásan az APP-t az  $\beta$ -szekretáz a  $\beta$ -amyloid szekvenciáján belül hasítja, míg AK-ban a  $\beta$ -, majd a  $\gamma$ -szekretáz bontja az APP-t, kialakítva a  $\beta$ -amyloid peptidet, melynek aggregált formája károsítja a környező ideg- és gliasejteket, illetve lerakódik a szenilis plakkokban.

Az AK kezelése farmako-, pszicho- és szocioterápiás elemeket tartalmaz. A farmakoterápiában tünetjavító és progressziót lassító kezelési formák léteznek (Kovács, 2004). A tünetjavító farmako-

terápián belül a kognitív és nem kognitív tünetek kezelése különíthető el (ez utóbbit azonban jelen összefoglaló nem tárgyalja).

A kezelési formák megválasztásakor döntő a betegség stádiuma (3. ábra). Enyhe AK-ként a MMSE 21-26, közepesen súlyosként a MMSE 10-20, míg súlyos, előrehaladott AK-ként a MMSE 0-10 pont közötti értékek tekinthetők.

Az alábbiakban az AK kognitív tüneteinek kezelésében használt jelenlegi és fejlesztés alatt álló közeljövőbeli lehetőségeket foglalom össze.

## Jelenlegi terápiás lehetőségek

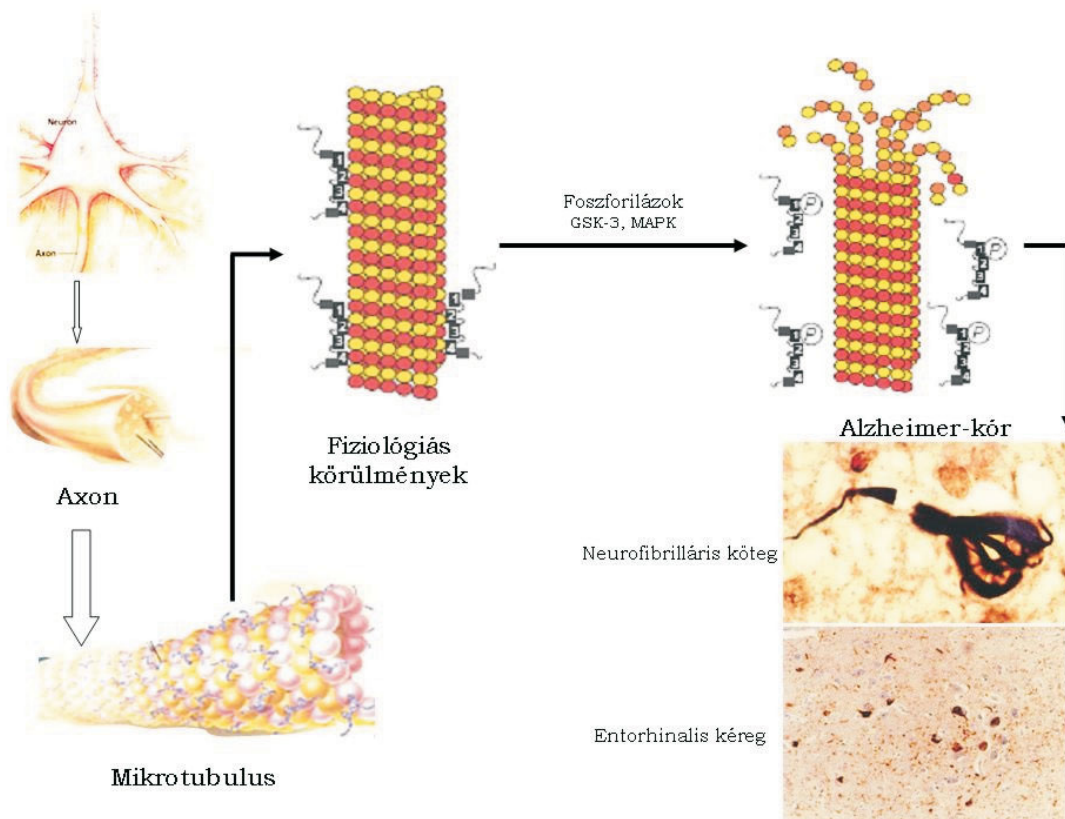
### Nootropikumok

A legelterjedtebb, nem specifikus szerek a nootropikumok. Hatásmechanizmusuk heterogén, alkalmazásuk leginkább tapasztalati alapokon nyugszik, az evidencián alapuló kezelési elveknek megfelelő vizsgálat csak néhányuk esetében történt.

### A kolinerg hipotézis és gyógyszerei

AK-ban az agyi kolinerg aktivitás csökken, a basalis előagy kolinerg idegsejtjei pusztulnak (Bartus et al, 1982). Az agyi kolinerg rendszer stimulálása ACh perkurzorok adásával, a preszinaptikus ACh felszabadulás fokozásával vagy a muszkarinerg ACh receptorok ingerlésével sikertelen volt vagy nem tűrhető mellékhatásokat eredményezett (Doody et al, 2001). Az ACh lebontását végző enzimek (az ACh-észteráz(AChE) és a butiril-kolin észteráz (BuChE)) gátlószerei azonban már farmakológiailag sikeresen emelik az agyi ACh szintet. Az AChE mellett az ACh kb. 10%-át bonthatja a BuChE, mely elsősorban a gliasejtekben lokalizálódik (Scarpini et al, 2003). Napjainkban az AChE-gátló (AChEI) gyógyszerek alkotják az AK kezelésének gerincét, elsődlegesen a kognitív, kisebb mértékben a nem kognitív tünetek javítását célozzák, emellett a betegség progresszióját is lassítják. Hatékonyságukat több metaanalízis is igazolta (Raina et al, 2008). Magyarországon a donepezil (Aricept, Palixid) és a rivastigmin (Exelon) hozzáférhető, míg a galantamin és a metrifonát

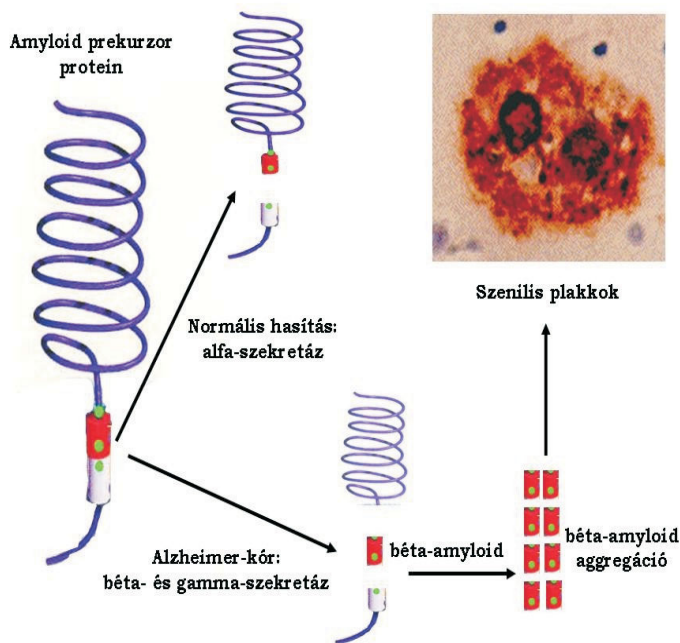
1. ábra. Az amyloid prekursor protein (APP) metabolizmusa



Élettani körülmények között az APP-t az  $\alpha$ -szekretáz hasítja, míg Alzheimer-kórban a  $\beta$ - és a  $\gamma$ -szekretáz hasítja ki belőle a 40-42 aminosavból álló  $\beta$ -amyloid peptidet, mely aggregálódik és az extracelluláris térben lerakódva a szenilis plakkokat alkotja

nem. A donepezil az AChE szelektív gátlószere, míg a rivastigmin az AChE mellett a BuChE-t is gátolja. A galantamin az AChE gátlásán kívül a nikotinergerg ACh receptorokat is modulálja. Az AChEI kezelés az AK enyhe vagy középsúlyos (MMSE 26-10 pont között) formájában javasolt. Az átlagos javulás 6 hónapos AChEI kezelés során az MMSE skálán 1-2 pont a placebohoz képest. Alkalmazásukat mellékhatásaik, illetve a kezelés költsége korlátozza. A rivastigmin mellékhatásait jelentősen csökkenti annak tapasztalható alkalmazása (IDEAL vizsgálat) (Winblad et al, 2007) és remélhetőleg a kezelési költségek is csökkennek a térítési támogatás emelésével illetve a generikus készítmények megjelenésével. Emellett az AChEI-k az AK súlyos stádiumában is hatékonyak (Winblad et al, 2006; Cummings et al, 2005) illetve a neuropszichiátriai tüneteket is mérséklék (Trinh et al, 2003). A különböző készítmények hatékonysága az ajánlások szerint a klinikai gyakorlatban megegyezik. A donepezil és a rivastigmin összehasonlító vizsgálatában (Bullock et al, 2005; Bullock et al, 2006) úgy találták, hogy a két AChEI hatása a kognitív (Severe Impairment Battery, MMSE) és magatartási (Neuropsychiatric Inventory) tesztekben nem különbözik, míg a globális és mindennapi funkciók (Global Deterioration Scale és az Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activity of Daily Living) esetében a rivastigmin kedvezőbb hatása igazolódott. Hasonlóan ehhez, a rivastigmin előnyösebb hatására utaltak az adatok 75 évesnél idő-

2. ábra. A neurofibrilláris kötegek kialakulása



Az idegsejtek axonjaiban az axonális transzportot a tubulinból felépülő mikrotubulusok biztosítják, melyeket a tau fehérje stabilizál. Alzheimer-kórban a tau túlzott foszforilációja miatt annak másodlagos szerkezete megváltozik, aggregálódik és az idegsejtekben kialakuló neurofibrilláris kötegeket képezi, melyek először az entorhinalis kéregben jelennek meg.

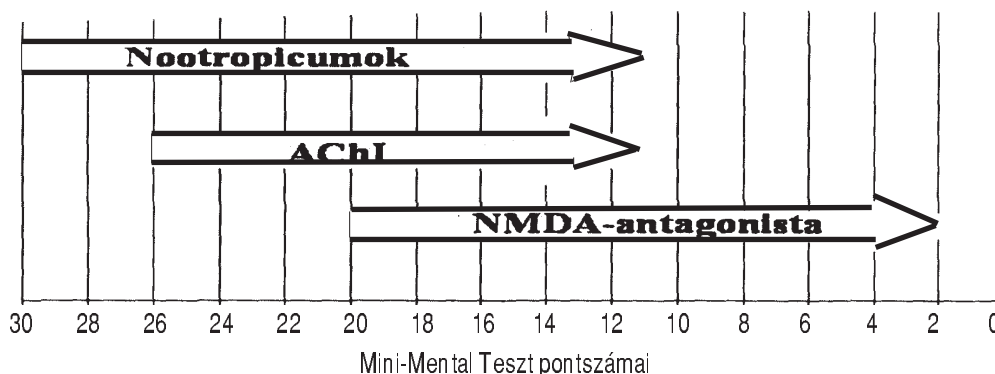
sebb betegek néhány mért paraméterében, ugyanakkor a rivastigmin több mellékhatást okozott, mint a donepezil, bár a súlyos mellékhatások esetében nem volt különbség. Amennyiben a kezelés során mellékhatás jelentkezik vagy a tüneti illetve progresszió-lassító hatás elégtelen illetve hiányzik, a másik elérhető AChEI-ra célszerű váltani (Farlow és Cummings, 2007).

**NMDA-receptor antagonisták**

Az AK közepesen súlyos és súlyos stádiumaiban javasolt a memantin (Ebixa), mely az N-metil-D-

3. ábra

Az AK kognitív tüneteinek kezelésében használt jelenlegi gyógyszercsoportok alkalmazása





aszpartát glutamát receptor nem-kompetitív antagonistája, de kedvező hatású például az  $\alpha 7$  nikotinos acetil-kolin receptor gátlásán keresztül megjelenő tau foszforiláció gátlás is. A funkcionális tünetek javítása mellett a neuropszichiátriai tüneteket is csökkentheti, ezt jelenleg több vizsgálatban is tanulmányozzák. Egy újabb NMDA-antagonista, a neramexane III. fázisú vizsgálata is befejeződött, azonban hatástalannak találták azt.

A memantin biztonságosan adható együtt AChEI-ral (adatok elsősorban donepezilrel ismeretek), hatásuk additív. A kombinációs terápia hosszú távon is jó hatású, a progressziót lassító hatása az AChEI monoterápiához képest kifejezettebb (Atri et al, 2008).

### *Egyéb progressziót lassító gyógyszerek*

A monoamin-oxidáz gátló selegilinnel AK-ban nem igazolódott sem tünetjavító, sem progressziót lassító hatása, így alkalmazása nem javasolt (Birks és Flicker, 2003). Az antioxidáns E-vitamin hatása sem egyértelmű (Isaac et al, 2008): az E-vitamint szedők ugyan később érték el az AK végstádiumára jellemző klinikai végpontokat, azonban kedvezőtlen mellékhatások (gyakoribb) elesések is megfigyelhetők voltak a kezelt csoportban. Az E-vitamin szedése nem csökkentette a minimális kognitív károsodásból kifejlődő AK valószínűségét sem.

### *A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID)*

AK-ban az agyi elváltozások körül gyulladásgliareakció zajlik, mely elméleti alapját adhatja annak a ténynek, hogy a NSAID-k tartós szedése csökkenti az AK kialakulásának kockázatát. Emellett ismert az is, hogy néhány NSAID (pl. az ibuprofen) csökkenti a hosszabb, 42 aminosavból álló, kifejezettebb neurotoxikus hatású  $\beta$ -amyloid fragmens szintjét. Közel 13 és fél ezer beteg adatait elemezve megerősítették, hogy az NSAID-k csökkentik az AK kialakulását; minden NSAID-azonos hatásúnak találtak, nem igazolták az ibuprofen-származékok előnyösebb hatását a  $\beta$ -amyloid<sub>42</sub>-szintet nem csökkentő NSAID-kal szemben, valamint a tartós acetil-szalicilsav szedése is hasonlóan hatékony volt ebben a tekintetben (Szekely et al, 2008). Ugyanakkor több vizsgálat is igazolta, hogy a már kifejlődött betegségekre az NSAID-k, így például az acetil-szalicilsav szedésének semmiféle hatása nincs (AD2000 Collaborative Group, 2008).

### *Sztatinok*

A sztatinok szerepe (Menge et al, 2005) az AK kezelésében hasonló az NSAID-khez: úgy tűnik, hogy az AK kifejlődésének kockázatát csökkentik (Haag et al, 2009), de a már kifejlődött betegségekre nincsenek hatással. Bár a sztatinok csökkentik a  $\beta$ -amyloid aggregációt és termelődést, egészségesekben és enyhe stádiumú AK-ban csökkentik a  $\beta$ -amyloid liquorszintjét (előrehaladott AK-ban már nem), gátolják a microgliasejtek gyulladásgliareakcióit, csökkentik a nitrogén-monoxid termelődést és a neuropatológiai elváltozások mennyiségét, de klinikai hatásuk AK-ban nincs: az egyik legfrissebb vizsgálat, a LEADe (Lipitor's Effect on Alzheimer's Dementia; napi 80 mg atorvastatin hatását vizsgálva) is megerősítette ezt.

### *Dimebon*

A dimebon említése a jelenlegi terápiák között furcsa, hiszen a gyógyszert már Európában nem forgalmazzák, az eredetileg antihisztamin hatású készítményt a szelektív antihisztaminok megjelenésével kivonták a forgalomból. Mivel enyhe kolinészterázgátló, enyhe NMDA-antagonista hatású és a mitokondriális funkciókat is javítja, kedvező hatását remélve AK-ban is vizsgálták. 26 hetes kezelést követően a dimebon kognitív hatása az ADAS-Cog skálán mérve a kolinészteráz-gátlókéhoz volt hasonló, mellékhatásprofilja pedig nagyon kedvező volt (Doody et al, 2008).

### **Jövőbeni terápiás lehetőségek**

#### *$\beta$ -amyloid- alapú terápiák*

A  $\beta$ -amyloid termelődésének illetve agyi lerakódásának gátlását célzó kutatások a leggyakoribbak. Az immunizációs terápiák az agyi  $\beta$ -amyloid eltávolítását célozza meg, aktív és passzív immunizációval. Az aktív vakcináció első képviselője az AN-1792 volt, mellyel transzgen egérben kedvező tapasztalatokat szereztek, azonban az emberben folytatott vizsgálatot leállították, mivel a betegek kb. 5%-ában meningoencephalitist észleltek. Ennek kiküszöbölésére passzív immunizációval próbálkoznak, több vizsgálat is folyik, a bapineuzumabbal már III. fázisban is. A  $\beta$ -amyloid immunterápiával kapcsolatos remények jelentős kritikáját jelenti azonban az AN1792 aktív immunizációs vizsgálatban résztvevő betegek hat éves követésének eredményeit feldolgozó tanulmány (Holmes et al, 2008), mely szerint a betegekben az immunizáció sikeres volt, az agyban  $\beta$ -amyloid

lerakódás jelentős mértékben csökkent, de a betegség progressziója nem változott, illetve kedvező kognitív hatást sem igazoltak. Ez azt jelentheti, hogy a már lerakódott  $\beta$ -amyloid elindítja a neuronpusztulás kaszkádját és eltávolítása nem befolyásolja a betegség lefolyását.

A  $\beta$ -amyloid neurotoxicitásáért annak aggregált oligomerjei felelősek. Az aggregáció a -redő szerkezet következménye, így lehetséges az aggregáció folyamatának gátlása a  $\beta$ -amyloid aggregációját közvetlenül gátló peptidfragmensekkel illetve az aggregációhoz szükséges  $\text{Cu}^{2+}$  és  $\text{Zn}^{2+}$  ionok hatásának gátlásával (kelátképzők). A PBT2 egy második generációs 8-OH quinolin származék, melyet 12 hetes vizsgálatban tesztelve az szignifikánsan csökkentette a liquor  $\beta$ -amyloid szintjét és javította az exekutív funkciókat (Lannfelt et al, 2008).

A  $\beta$ -amyloid képződéséért felelős proteázok gátlói is ígéretesek. A  $\beta$ -szekretáz gátlószereinek fejlesztése napjainkban eredményez olyan kis molekulású vegyületeket, melyek a vér-agy gáton is áthatolnak. A  $\gamma$ -szekretáz gátlóit már III. fázisú vizsgálatokban kutadják, de ezen az enzimen keresztül fejtheti ki kedvező hatását a  $\beta$ -amyloid szint csökkentésében az ibuprofen is, illetve ennek kémiai rokona, a tarenflurbil is, mely II. fázisban hatékonyan bizonyult (Wilcock et al, 2008), III. fázisú vizsgálatában azonban ez már nem igazolódott.

Az újabb eredmények arra utalnak, hogy a  $\beta$ -amyloid-alapú kezelési stratégiák sikertelenek; ez az elmúlt években uralkodó amyloid hipotézist is megingathatja és új terápiás irányvonalak kifejlesztését teheti lehetővé (Williams, 2009).

### *Tau-alapú terápiák*

Az utóbbi években a  $\beta$ -amyloidhoz képest kevés figyelmet kapott másik patológiai elváltozást (az NFT-eket) felépítő mikrotubulus-kötő fehérje, a tau. A kóros foszforilációt végző enzimek (elsősorban a glikogén-szintáz kináz 3) gátlószereinek fejlesztése a közeljövőben klinikai vizsgálatra alkalmas vegyületeket eredményezhet, hasonlóan a foszfatazok aktivátoraihoz.

A tau kóros aggregációjának gátlása is ígéretes. A metiltionin-klorid (a metilénkék hisztokémiai festék származéka) „rember” néven került IIb. fázisú vizsgálatba. A rember a tau aggregáció mellett javítja a mitokondriális funkciót is (komplex IV). A készítmény 50 hét alatt a plácébóhoz képest 81%-al csökkentette az AK progresszióját. A

készítmény III. fázisú vizsgálatát 2009-ben tervezzük.

### *Növekedési faktorok*

A basalis előagyi kolinerg sejtek túléléséhez szükséges az idegnövekedési faktor (nerve growth factor, NGF) illetve AK-ban az NGF szignálmechanizmusainak zavarait is leírták. Kevés betegen végzett vizsgálatok szerint az intraventricularisan adott NGF kedvező hatású AK-ban, így törekvések vannak arra, hogy kevésbé invazív módszerekkel is alkalmazható legyen (Cattaneo et al, 2008).

### *Peroxisoma proliferátor aktivált receptor- $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )*

A PPAR-ok a lipid- és glükózanyagcsere szabályozásában vesznek részt. AK-ban a PPAR $\gamma$  expressziója emelkedett illetve ismert, hogy az ibuprofen a PPAR $\gamma$  aktivátora, így felmerült, hogy az ibuprofen hatását (az AK kockázatának csökkentése) inkább a PPAR $\gamma$ -aktiváció, mintsem a  $\gamma$ -szekretáz gátló hatás mediálná. A diabetes mellitus kezelésére használt PPAR $\gamma$ -agonista rosiglitazone AK-ban javította a memóriát és az exekutív funkciókat. A rosiglitazone azonban csak olyan AK-os betegekben volt hatékony, akik nem hordozták az apolipoprotein E gén  $\epsilon 4$  alléljét. Mivel az insulinrezisztencia ismert AK-ban, a számos diabetológiai hasonlóság miatt az AK-t „3-as típusú diabetes mellitus”-nak is nevezték (Jiang et al, 2008).

## **Összefoglalás**

Az AK jelenlegi mérsékelt kezelési lehetőségei robbanásszerűen bővülnek majd, ami a betegség diagnosztikájának fejlődése mellett az ellátás további specializálódását vonja maga után. A kezelési költségek növekedését az előre jelezhetően növekvő betegszám tovább fokozza, így az AK és a dementia a közeljövőben vezető gazdasági, társadalmi, egészségügyi problémává válik, melynek kezelése szakmai, gazdasági, politikai feladat, mellyel már napjainkban is szembesülni kell.

*Levelezési cím:*

*Dr. Kovács Tibor PhD  
egyetemi docens*

*Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem ÁOK  
Budapest, Balassa u. 6.*

*Tel: 210 0330, fax: 210 1368*

*Email: tibor@neur.sote.hu*

- IRODALOM
- AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:41-49.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209-221.
- Bartus RT, Dean RI, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408-414.
- Birks J, Flicker I. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD000442.
- Bullock R, Bergman H, Touchon J et al. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:483-494.
- Bullock R, Touchon J, Bergman H et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1317-1327.
- Cattaneo A, Capsoni S, Paoletti F. Towards non invasive nerve growth factor therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 255-283.
- Cummings JL, Koumaras B, Chen M et al. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioural disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:137-148.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2004; 351:56-67.
- Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-215.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
- Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120: 388-397.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. *The Rotterdam study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:13-17.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D et al. Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372: 216-223.
- Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD002854.
- Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in Alzheimer's disease. *Therapeutic implications*. *CNS Drugs* 2008;22:1-14.
- Kovács T. Az Alzheimer-kór kezelése. *Orv Hetil* 2004;145:925-928.
- Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A $\beta$  as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779-786.
- Menge T, Hartung H-P, Stüve O. Statins – a cure-all for the brain? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:325-331.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence Review for a clinical practice guideline. *Ann Int Med* 2008;148:379-397.
- Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003;2:539-547.
- Szekely CA, Green RC, Breitner JC et al. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies. *Neurology* 2008; 70: 2291-2298.
- Trinh N-H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitor in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. *JAMA* 2003;289:210-216.
- Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized phase II trial. *Lancet Neurol* 2008;7:483-493.
- Williams M. Progress in Alzheimer's disease drug discovery: an update. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 23-34.
- Winblad B, Grossberg G, Frölich L et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:S14-22.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-1065.