Lijekovi u terapiji Parkinsonove bolesti

Vuić, Hrvoje; Zorc, Branka; Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2010, 66, 69 - 82**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:531632

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Lijekovi u terapiji Parkinsonove bolesti

HRVOJE VUIĆ, BRANKA ZORC, ZRINKA RAJIĆ
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Uvod

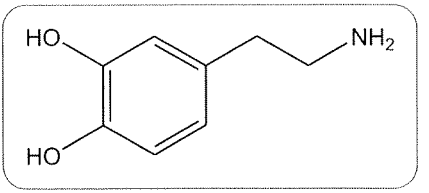
Parkinsonova je bolest dobila naziv po Jamesu Parkinsonu koji je 1817. prvi puta opisao simptome te bolesti u svom poznatom eseju o drhtećoj paralizi (*An Essay on the Shaking Palsy*). Smatra se da u svijetu od Parkinsonove bolesti boluje približno 2 milijuna ljudi, a pretpostavlja se da bi se taj broj mogao udvostručiti do 2040. Povećanjem starosti rastu incidencija i prevalencija Parkinsonove bolesti. S obzirom da se prosječna životna dob u civiliziranom svijetu produljuje, za očekivati je porast broja osoba oboljelih od te bolesti. U ovom su radu opisani lijekovi koji se trenutno upotrebljavaju u terapiji, njihov mehanizam djelovanja, interakcije i nuspojave.

Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest je neurodegenerativna bolest. Tri glavna klinička obilježja te bolesti su tremor (drhtanje), rigor (ukočenost mišića ruku, nogu, vrata, polupognuti položaj trupa, ukočen izraz lica) i bradikinezija (usporeni pokreti, tj. otežano započinjanje i zaustavljanje motoričke aktivnosti). Ostali simptomi su posturalna nestabilnost (slaba ravnoteža), pojačano izlučivanje sline, specifični način hoda, depresija, smetnje sna, otežano mokrenje, konstipacija, mikrografija, tihφ, monoton i nerazumljiv govor, pretjerano znojenje te seboreja kože i vlasišta. Parkinsonova je bolest često udružena s demencijom, jer se degenerativni proces ne zadržava samo na području bazalnih ganglija već zahvaća i druge dijelove mozga (1).

Parkinsonovu bolest karakterizira deficit dopamina u središnjem živčanom sustavu (SŽS), prije svega u bazalnim ganglijima koji reguliraju motoriku (slika 1). Drugi monoamini poput nonadrenalina i 5-hidroksitriptamina, znatno su manje zahvaćeni od dopamina. Simptomi bolesti javljaju se kada razina dopamina padne na 20–40% od normalne vrijednosti.

Parkinsonova je bolest kao i nekoliko drugih neurodegerativnih poremećaja udružena s razvojem proteinskih nakupina u različitim dijelovima mozga, koje su poznate pod nazivom Lewyjeva tjelešca. U najvećoj se mjeri sastoje od α-sinukleina, sinaptičkog proteina koji je prisutan u velikim količinama u



Slika 1. Dopamin

mozgu zdravih ljudi, čija funkcija još nije poznata. Također je važno napomenuti da dopamin snažno inhibira oslobađanje acetilkolina iz *striatuma* te stoga hiperaktivnost tih kolinergičnih neurona dovodi do pojave simptoma Parkinsonve bolesti.

Smatra se da je uzrok Parkinsonove bolesti skup različitih čimbenika koji dovode do propadanja moždanih stanica: genetskih (muški spol, starenje, bijela rasa, emocionalni stres, depresivnost itd.) i čimbenika okoliša (trauma, izlaganje pesticidima, herbicidima). Bolest se može javiti kao posljedica encefalitisa, trovanja ugljikovim(II) oksidom ili teškim metalima. Lijekovi koji produljuju djelovanje acetilkolina (antikolinesteraze), lijekovi koji smanjuju zalihe dopamina (reserpin) ili antagonisti dopaminskih receptora (klorpromazin, haloperidol i dr.) mogu uzrokovati simptome Parkinsonove bolesti. Toksin MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), nusprodukt u proizvodnji petidinskih analgetika, uzrokuje specifična oštećenja na bazalnim ganglijima te se rabi za izazivanje Parkinsonove bolesti kod životinja u farmakološkim istraživanjima (2).

- Parkinsonova je bolest po učestalosti treća neurodegenerativna bolest (3). Na 10000 ljudi dolazi jedan oboljeli. Incidencija raste u dobi iznad 50 godina i pogađa otprilike jednu od 200 osoba starijih od 65 godina. Starenjem se smanjuje broj dopaminergičkih neurona unutar bazalnih ganglija.
- U Hrvatskoj je registrirano 6000 oboljelih od Parkinsonove bolesti, ali se pretpostavlja da je stvaran broj oboljelih između 15000 i 20000.
- Muškarci nešto češće obolijevaju od Parkinsonove bolesti nego žene.
- Životni vijek bolesnika s Parkinsonovom bolesti bitno se ne razlikuje od ostalih.
- Nova studija provedena u SAD-u, pokazala je da oboljelima od Parkinsonove bolesti češće nedostaje vitamina D.
- Povišena razina kolesterola u krvi povezana je s većim rizikom za razvoj Parkinsonove bolesti.
- Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti rizik od razvoja Parkinsonove bolesti.
- Utvrđeno je da fizikalna terapija koristi bolesnicima s Parkinsonovom bolesti. Iako vježbanje ne uklanja simptome bolesti i ne smanjuje njenu progresiju, ono poboljšava tjelesno i duševno stanje bolesnika.
- Ples, naročito tango, može pomoći oboljelima da poboljšaju pokretljivost i održe ravnotežu.
- Gubitak tjelesne mase i apetita uobičajeni je simptom Parkinsonove bolesti. Bolesnici u pravilu imaju problema sa žvakanjem i gutanjem pa je pogoršano i kvalitetno probavljanje hrane. Stoga je pravilna prehrana izuzetno važna. Smatra se da je optimalni omjer ugljikohidrata, masti i proteina 55:30:15.
- Svjetski dan Parkinsonove bolesti je 11. travnja, a obilježava se od 1997.

Liječenje Parkinsonove bolesti

Terapija Parkinsonove bolesti je simptomatska, a usmjerena je prema ponovnoj uspostavi ravnoteže između dopaminergičnih i kolinergičnih neurona (1). Naime, kontrola

pokreta u bazalnim ganglijima zbiva se preko dva neurotransmitorska sustava koja se nalaze u ravnoteži: dopaminergičkog i kolinergičkog. U Parkinsonovoj bolesti oštećen je dopaminergički sustav pa dolazi do dominacije kolinergičkog sustava. Uspostavljanje ravnoteže može se postići potenciranjem dopaminergičke ili smanjenjem kolinergičke aktivnosti (4). Dopaminergička aktivnost može se povećati primjenom levodope koja je prekursor dopamina, amantadina koji ubrzava biosintezu i oslobađanje dopamina te inhibira ponovo preuzimanje neurotransmitora te bromokriptina i drugih lijekova koji stimuliraju dopaminske receptore. Kolinergička se aktivnost može smanjiti antikolinergicima, koji su bili prvi lijekovi koji su se rabili u liječenju Parkinsonove bolesti.

Kada se u bolesnika ustali terapija, može se pojaviti niz novih komplikacija. Neke su od njih, npr. smetenost, halucinacije i ortostatska hipotenzija povezane s nuspojavama lijekova. Bolesnici povremeno pate od bolova u mišićima koji se teško uklanjaju (2). Ostali problemi vjerojatno su posljedica kontinuirane degeneracije središnjega živčanoga sustava. Početnom se terapijom u oboljelih od Parkinsonove bolesti uspješno ublažavaju simptomi, ali se oni obično ponovno pojavljuju nakon nekoliko mjeseci ili godina liječenja. Pogoršanje kliničkog stanja očituje se kao nemogućnost kontroliranja simptoma na kraju intervala između dvije doze lijeka (akinezija pri kraju djelovanja doze) ili kao velike amplitude u funkcioniranju bolesnika, koje variraju od suvišnih kretanja (diskinezija) do potpune nemogućnosti kretanja (akinezija). Čini se da se te amplitude nužno ne poklapaju s vremenom uzimanja lijeka pa se nazivaju *yo-yo* pojave (3). Liječenje se mora prilagoditi pojedincu. Ponekad je potrebno smanjiti dozu, a povećati učestalost uzimanja lijeka.

Prije otkrića prekursora i agonista dopamina, kod unilateralnih simptoma Parkinsonove bolesti često se primjenjivala stereotaktička operacija. Danas je kirurško liječenje Parkinsonove bolesti (talamotomija, palidotomija) posljednja terapijska opcija. Primjenjuje se samo u bolesnika u kojih je bolest počela u mlađoj dobi, traje dugi niz godina, prisutni su *on/off* sindromi, a standardna terapija nije učinkovita.

Parkinsonova je bolest prva neurodegerativna bolest za koju je pokušana transplantacija neurona. Od 1982. opisani su različiti transplantacijski pristupi koji se temelje na injiciranju neurona mozga fetusa izravno u područje *striatuma*. Iako se pokazalo da takvi transplantati mogu preživjeti i uspostaviti sinaptičke veze, transplantacije su još uvijek u eksperimentalnoj fazi. Istraživanja su usmjerena i prema razvoju preparata besmrtnih stanica prekursora neurona, koje se mogu umnažati u kulturi i nakon transplatacije diferencirati u funkcionalne neurone (1).

Lijekovi u terapiji Parkinsonove bolesti

Lijekovi koji se upotrebljavaju u terapiji Parkinsonove bolesti mogu se podijeliti na sljedeći način (2):

- Levodopa i kombinacije: levodopa + karbidopa, levodopa + karbidopa + entakapon, levodopa + benzerazid
- Agonisti dopamina: bromokriptin, ropinirol, pramipeksol, lizurid, pergolid, apomorfin
- Inhibitori MAO-B: selegilin, razagilin

- Inhibitor COMT: entakapon
- Antagonisti muskarinskih receptora (antikolinergici): benzatropin (benzatropin), biperiden, benzheksol, orfenadrin, prociklidin
- Derivati adamantana: amantadin

Tablica 1. Registrirani antiparkinsonici u Hrvatskoj (5)

Ljekovita tvar	Registrirani lijek
amantadin	PK-Merz®
biperiden	Akineton®, Mendilex®
bromokriptin	Bromergon®
entakapon	Comtan®
levodopa + benzerazid	Madopar®
levodopa + karbidopa	Duodopa®, Nakom®, Sinemet®
levodopa + karbidopa + entakapon	Stalevo®
pramipeksol	Mirapexin®
razagilin	Azilect®
ropinirol	Eminens®, Requip®, Ropinirol Pliva®
selegilin	Jumex®

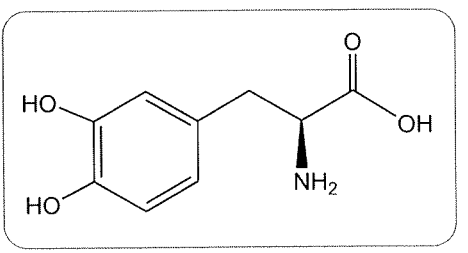
Levodopa

Levodopa je aminokiselina, prekursor u biosintezi dopamina, koja prelazi u dopamin djelovanjem enzima dopa dekarboksilaze (slika 2). Sam dopamin se ne koristi kao lijek, jer je slabo topljiv u lipidima, slabo se apsobira u crijevima i ne dospijeva u djelatnim koncentracijama u SŽS. Levodopa se brzo apsorbira iz tankog crijeva, a na apsorpciju utječu pH želuca, gastrično pražnjenje i hrana bogata proteinima. Levodopa prelazi krvno-moždanu barijeru i u mozgu se dekarboksilira u dopamin. Radi sprječavanja dekarboksilacije levodope u perifernim tkivima kombinira se s perifernim inhibitorima dopa dekarboksilaze, karbidopom ili benzerazidom (slike 3 i 4) koji smanjuju potrebnu dozu levodope za oko 10 puta te umanjuju periferne nuspojave (osobito kardiovaskularne i emetičke). Bez primjene inhibitora dopa dekarboksilaze oko 95% doze levodope bi već na periferiji prešlo u dopamin te uzrokovalo značajne nuspojave. Omjer levodope i inhibitora dopa dekarboksilaze varira od 10:1 do 4:1. Inhibitori dekarboksilaze ne prelaze krvno-moždanu barijeru pa se dekarboksilacija levodope u dopamin u SŽS-u zbiva nesmetano. Terapijska učinkovitost levodope smanjuje se napredovanjem bolesti tako da djelotvornost ovisi o prisutnosti funkcionalnih dopaminergičkih neurona.

Pripravci levodope mogu se rabiti u svim oblicima Parkinsonove bolesti osim u akutnim slučajevima koji su izazvani lijekovima. Doziranje je individualno i treba ga prilagoditi potrebama bolesnika. Terapija počinje niskim dozama koje se uzimaju jedan puta do dva puta na dan. Nakon nekoliko dana postiže se uobičajeni režim uzimanja od tri do

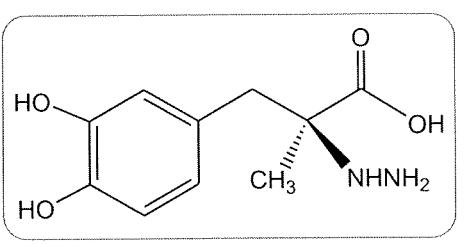
četiri puta na dan. Trećina bolesnika koji uzimaju levodopu odlično reagira te im se u razdoblju od pet godina zadržava pozitivno terapijsko djelovanje. Druga trećina bolesnika ne reagira na levodopu (niti na neki drugi lijek protiv Parkinsonove bolesti), dok se kod preostale trećine stanje osrednje poboljšava sve do razdoblja u kojem nastupa postupno pogoršanje (2).

Najvažnije nuspojave levodope su diskinezija (nevoljni svijajući pokreti) i fenomen prekidača (*on-off* efekt). Nevoljni pokreti nestaju ako se doza levodope smanji, ali to dovodi do povratka rigidnosti. Fenomen prekidača javlja se samo u bolesnika koji se liječe levodopom, tj. ne javlja se u bolesnika koji nisu pod terapijom ili u onih koji uzimaju druge antiparkinsonike. Fenomen prekidača karakterizira iznenadno pogoršanje hipokinezije i rigiditeta koje traje nekoliko minuta do nekoliko sati te nagla pojava »isključenosti« (npr. bolesnik stane u hodu uz osjećaj da je ukopan na mjestu). Osim toga, uz terapiju levodopom mogu se pojaviti mučnina, depresija, hipotenzija, aritmija, grčevi u mišićima, nekontrolirani pokreti, anoreksija, povraćanje, inkontinencija, znojenje, zamagljen vid, raširene zjenice, sindrom sličan shizofreniji s iluzijama i halucinacijama, konfuzija, dezorijentacija, nesanica ili noćne more (1, 6).



Slika 2. Levodopa

Levodopa u kombinaciji s karbidopom ublažava većinu simptoma parkinsonizma, osobito ukočenost i nekontrolirane kretnje. Smanjuje i tremor, teškoće pri gutanju i salivaciju te nestabilnost pri stajanju. Kombinacija levodopa/karbidopa ne smije se primjenjivati kod akutnog glaukoma i melanoma te istodobno s inhibitorima monoaminooksidaze A (MAO-A inhibitorima). Bolesnicima s kroničnim glaukomom treba kontrolirati intraokularni tlak. Nadalje, levodopa/karbidopa se ne smije davati djeci, trudnicama i dojiljama. Oprez je potreban u bolesnika s teškim krvožilnim i endokrinim bolestima, bolestima pluća, jetre i bubrega. Nakon preboljelog infarkta miokarda treba pažljivo prilagoditi početnu dozu lijeka. Bolesnicima koji uzimaju antihipertenzivne lijekove treba pri liječenju levodopom/karbidopom ponovo odrediti dozu tih lijekova. Treba biti oprezan u bolesnika s depresijom, psihozom, samoubilačkim nagonom ili asocijalnim ponašanjem. Tijekom liječenja prolazno se povećavaju vrijednosti nekih laboratorijskih testova. Fenitoin i papaverin poništavaju učinak levodope. Oprez je potreban i pri istodobnom davanju fenotiazina ili butirofenona. Lijek može utjecati na psihofizičke sposobnosti, osobito ako se uzima s depresorima SŽS-a i alkoholom.



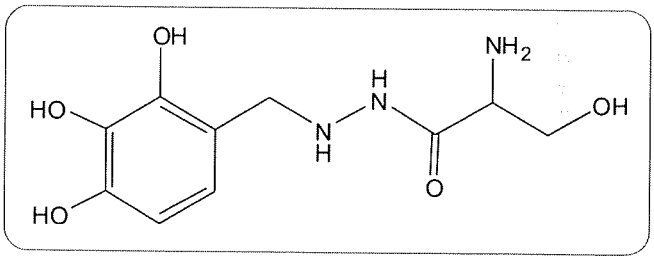
Slika 3. Karbidopa

Kod težih oblika Parkinsonove bolesti smjesa levodope i karbidope može se dati

kao intraduodenalna infuzija. Pomoću posebne pumpice i cjevčice viskozni gel se kontinuirano ubacuje izravno u duodenum, gdje se brzo apsorbira (7).

Kombinacija levodope i benzerazida je indicirana za liječenje svih oblika Parkinsonovog sindroma osim onoga izazvanoga lijekovima. Osobito je pogodna za bolesnike s fluktuacijama u terapijskom odgovoru vezanim za variranje koncentracije levodope u plazmi (diskinezija kod maksimalne koncentracije u plazmi i pogoršanje pri kraju doze). Na tržištu postoje disperzibilne tablete namijenjene posebice bolesnicima s problemima gutanja i osobama kojima je potreban brži početak djelovanja lijeka. Tijekom razdoblja stabiliziranja doze treba provjeravati funkciju jetre i krvnu sliku. Bolesnicima s dijabetesom treba redovito određivati razinu glukoze u krvi te prilagoditi doziranje antidijabetika. Nagli prekid liječenja levodopom/benzerazidom može ugroziti život pacijenta (moguća hiperpireksija, rigidnost mišića, psihološke promjene).

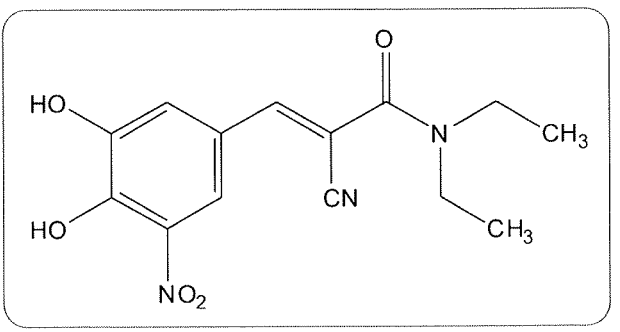
Kombinacija levodopa/benzerazid ne smije se davati bolesnicima s poznatom preosjetljivošću na levodopu ili benzerazid, trudnicama, dojiljama te bolesnicima mlađim od 25 godina (mora biti dovršen razvoj skeleta). Nadalje, ne smiju se davati zajedno s neselektivnim inhibitorima MAO. Međutim, nije kontraindicirana istovremena primjena selektivnih inhibitora MAO-B, kao što je selegilin, ili selektivnih inhibitora MAO-A, kao što je moklobemid. Kombinacija inhibitora MAO-A i MAO-B jednaka je djelovanju neselektivnih inhibitora MAO te stoga nepoželjna. Neuroleptici, opioidi i reserpin inhibiraju djelovanje levodope i benzerazida, dok levodopa i benzerazid pojačavaju djelovanje simpatomimetika (ako je istodobna primjena neophodna, nužan je pomni nadzor kardiovaskularnog sustava, a po potrebi i smanjenje doze simpatomimetika). Antacidi značajno umanjuju apsorpciju levodope. Dozvoljena je kombinacija levodope i benzerazida s drugim antiparkinsonicima (antikolinergici, agonisti dopamina, amantadin), iako se mogu pojačati i željeni i nepoželjni učinci (8).



Slika 4. Benzerazid

Na tržištu je prisutna i kombinacija levodope, karbidope i entakapona. Entakapon je inhibitor katehol-O-metiltransferaze (inhibitor COMT), enzima koji sudjeluje u biorazgradnji kateholamina (slika 5). Entakapon inhibira COMT na periferiji te tako dodatno usporava razgradnju levodope. Rezultat toga je povećanje razine levodope u krvi za 20–30% i produljenje učinka levodope (3). Izlučuje se vrlo brzo iz perifernih tkiva, nakon 30 minuta ostaje u krvi manje od 8%. Metabolizira se u jetri, a glavni metabolit je

(Z)-entakapon. Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na entakapon, abnormalne funkcije jetre te kod feokromocitoma. Kombinacija levodope, karbidope i entakapona rabi se za ublažavanje simptoma Parkinsonove bolesti, uključujući tremor, ukočenost i krutost mišića, te bradikineziju. Nuspojave uključuju bolove u trbuhu i leđima, zbunjenost, konstipaciju, proljev, vrtoglavicu, umor, halucinacije, nehotične pokrete ili tremor, mučninu, povraćanje, te obezbojenje urina. Terapija kombinacijom levodopa/karbidopa/entakapon mora se izbjegavati u bolesnika s lezijom kože ili melanomom (9). Ne smije se uzimati s inhibitorima MAO-A, jer se mogu pojaviti ozbiljne, a ponekad i po život opasne nuspojave. Međutim, kombinacija s inhibitorima MAO-B je dozvoljena.



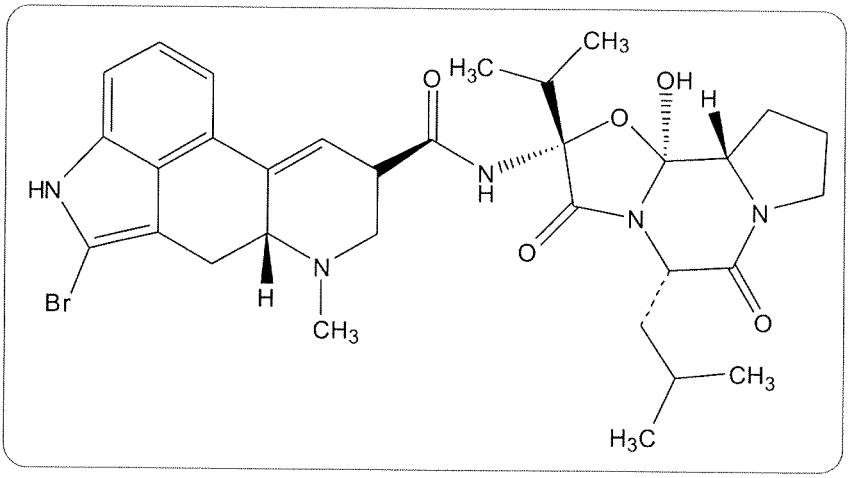
Slika 5. Entakapon

Agonisti dopamina

Kod Parkinsonove bolesti najčešće dolazi do gubitka dopaminergičkih neurona u kojima levodopa prelazi u dopamin pa terapija levodopom nije najbolje rješenje (2). Druga skupina antiparkinsonika djeluje agonistički na receptore za dopamin, dakle ne ovisi o dopaminergičkim neuronima. Trenutačno se upotrebljavaju sljedeći agonisti dopamina: bromokriptin, ropinirol, pramipeksol, lizurid, pergolid i apomorfin. Mogu se koristiti kao početna terapija Parkinsonove bolesti ili kao dodatna terapija uz levodopu, osobito ako postoji *on/off* efekt. Neselektivni su te imaju i periferno i središnje djelovanje. Najvažnije nuspojave su ortostatska hipotenzija, psihoza, smetenost i slikoviti snovi. Kod starijih se bolesnika ortostatska hipotenzija može pojaviti u vrlo teškom obliku. Ta je skupina bolesnika sklonija i psihičkim komplikacijama koje se javljaju za vrijeme terapije agonistima dopamina (2).

Bromokriptin

Bromokriptin je derivat ergokriptina (slika 6). Snažan je agonist dopaminskih D_2 receptora u SŽS-u (1). Smanjuje tremor, rigidnost, akineziju i posturalne poremećaje kod Parkinsonove bolesti. Ne smije se davati u ranoj trudnoći kao ni za vrijeme uzimanja hormonskih kontraceptiva. Sigurnost i djelotvornost primjene bromokriptina u bolesnika s bolestima bubrega i jetre još nije potvrđena. Oprez je potreban i u bolesnika koji istodobno uzimaju antihipertenzive. Istodobno uzimanje dopaminskih antagonista (fenotiazina,



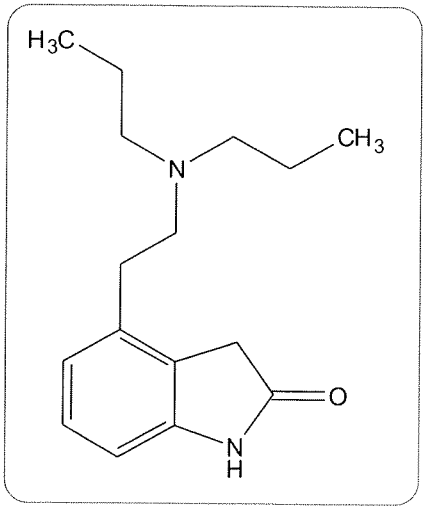
Slika 6. Bromokriptin

butirofenona) ili tricikličkih antidepresiva može smanjiti djelotvornost bromokriptina. Lijek treba uzimati nakon jela. Po pravilu liječenje treba početi manjim dozama, koje se postupno povećavaju dok se ne postigne optimalno djelovanje. Nuspojave ovise o dozi, a uključuju ortostatsku hipotenziju, kongestiju sluznice nosa, slabost, povraćanje i pospanost. Vrlo se rijetko javlja opstipacija, dispepsija, nemir i vazospazam u ekstremitetima (10). Bromokriptin može uzrokovati *livedo reticularis* i edem skočnog zgloba (4).

Bromokriptin inhibira prednji režanj hipofize: koči izlučivanje prolaktina i povišeno izlučivanje hormona rasta. Zbog toga se primjenjuje za supresiju laktacije te u liječenju ginekomastije i akromegalije.

Ropinirol

Ropinirol je D_2 agonist dopaminskih receptora. Brzo se i u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Prenosi se putem krvi do ciljnog organa, mozga, pri čemu se minimalno veže za proteine plazme. Bioraspoloživost ropinirola je 50%. Lijek se inaktivira biotransformacijom u jetri. Rabi se za osnovno liječenje ili u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima (levodopom) za bolju kontrolu simptoma bolesti. Ropinirol se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće i dojenja te kod bolesnika s teško poremećenom funkcijom bubrega ili jetre. Osim toga, potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola tijekom njegova korištenja. Ropinirol može



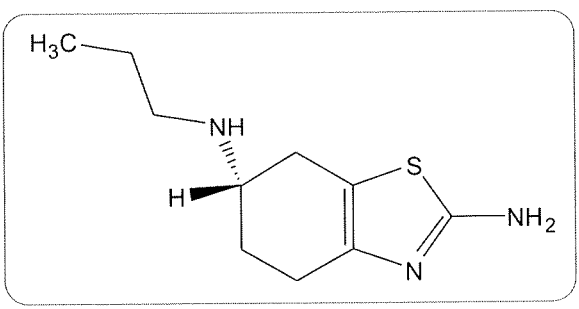
Slika 7. Ropinirol

uzrokovati povećanu pospanost ili nagli nastup sna. Stoga treba izbjegavati upravljanje vozilom ili druge aktivnosti pri kojima narušena budnost može ugroziti sigurnost bolesnika i drugih osoba. Ukoliko je potrebno prekinuti primjenu ropinirola, to treba učiniti postupnim smanjivanjem broja dnevnih doza tijekom tjedan dana. Najčešći neželjeni učinak koji nastaje pri primjeni ropinirola je mučnina, što se može smanjiti uzimanjem lijeka uz jelo. Ostali neželjeni učinci su povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, pospanost i otečenost nogu. U kombinaciji s levodopom može uzrokovati nevoljne grčevite pokrete tijela, halucinacije, smetenost ili osjećaj slabosti. Ponekad primjena ropinirola može uzrokovati sniženje krvnog tlaka i nesvjesticu. Osim u liječenju Parkinsonove bolesti, ropinirol se primjenjuje i u terapiji sindroma nemirnih nogu (11).

Pramipeksol

Pramipeksol je specifični agonist dopaminskih receptora. Jače se veže na D_3, nego na D_2 i D_4 podvrstu receptora (slika 8). Rabi se u monoterapiji Parkinsonove bolesti ili kao dopuna terapiji levodopom te u liječenju sindroma nemirnih nogu.

Dozu pramipeksola treba pažljivo titrirati i postupno ju povećavati radi postizanja maksimalnog terapijskog učinka, uz kontrolu nuspojava. Ne smije se primjenjivati za vrijeme trudnoće i dojenja te uz alkoholna pića. Može uzrokovati povećanu pospanost ili nagli nastup sna, stoga treba izbjegavati upravljanje vozilom ili druge aktivnosti pri kojima je narušena budnost opasna. Najčešće nuspojave lijeka, ako se uzima u ranoj fazi Parkinsonove bolesti su astenija, mučnina, konstipacija, vrtoglavica, nagla pospanost, nesanica i halucinacije. Ako se lijek primijeni u kasnoj fazi Parkinsonove bolesti, osim već spomenutih, česte nuspojave su slučajne ozljede, ostostatska hipotenzija, diskinezija, ekstrapiramidalni sindrom, abnormalni snovi, zbunjenost i distonija.



Slika 8. Pramipeksol

Istovremena primjena lijekova koji se izlučuju kationskim transportnim sustavom u bubrezima (cimetidin, ranitidin, diltiazem, triamteren, verapamil, kinidin i kinin) smanjuje izlučivanje pramipeksola za 20%. Pramipeksol se ne metabolizira CYP enzimima *in vivo* i *in vitro* te stoga na njegov metabolizam ne utječu poznati inhibitori ili induktori tih enzima. On sam također ne djeluje kao induktor ili inhibitor CYP enzima pri koncentracijama u plazmi koje se postižu nakon terapijske doze pramipeksola. Antagonisti dopamina (neuroleptici ili metoklopramid) mogu smanjiti učinkovitost pramipeksola (12).

Inhibitori MAO-B

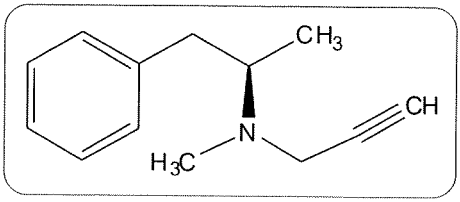
Monoaminooksidaza-B je enzim koji razgrađuje dopamin u presinaptičkim završecima dopaminergičkih živaca. Zbog toga inhibitori MAO-B povećavaju količinu dopamina u neuronima. MAO-B se predominantno nalazi u SŽS-u pa inhibitori tog enzima nemaju nepoželjne periferne učinke kao neselektivni inhibitori MAO iz skupine antidepresiva (1).

Selegilin

Selegilin je najvažniji inhibitor MAO-B. Primjenjuje se kao dodatna terapija uz levodopu. Produljuje djelovanje levodope pa je dozu levodope potrebno smanjiti za 30% (2).

Istodobna primjena selegilina i neselektivnih inhibitora MAO može dovesti do ozbiljne hipotenzije. Treba izbjegavati istodobnu primjenu selegilina sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (fluvoksamin, sertralin, paroksetin, venlafaksin) zbog opasnosti od nastanka serotoninskog sindroma. Preporučuje se razmak od najmanje 5 tjedana između završetka terapije fluoksetinom i početka terapije selegilinom. Isto tako terapija fluoksetinom smije se započeti najmanje dva tjedna nakon završetka liječenja selegilinom. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene selegilina s tricikličkim antidepresivima (amitriptilin), dopaminom ili kombiniranim oralnim kontraceptivima. Istodobnu primjenu selegilina i opijata treba izbjegavati. Moklobemid i selegilin primijenjeni zajedno mogu dovesti do povećane osjetljivosti na tiramin. Kako bi se izbjegla mogućnost pojave hipertenzivne reakcije, preporučuje se izbjegavanje hrane bogate tiraminom.

Potreban je oprez pri primjeni selegilina u bolesnika s ulkusom, nestabilnom hipertenzijom, srčanim aritmijama, teškim oštećenjem jetre ili bubrega, anginom pektoris te psihozom, jer može doći do pogoršanja stanja. Najčešće nuspojave selegilina su suhoća u ustima, prolazno povećanje razine alanin-aminotransferaze u serumu i poremećaj spavanja. Budući da selegilin pojačava učinke levodope, u bolesnika koji uzimaju kombiniranu terapiju, nuspojave od strane levodope mogu biti naglašene. Nuspojave postaju manje učestale i blaže nakon što se prilagodi doza levodope (11).



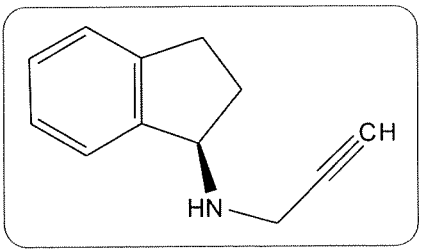
Slika 9. Selegilin

Razagilin

Razagilin je snažni, selektivni i ireverzibilni inhibitor MAO-B, koji povećava vanstaničnu razinu dopamina u *striatumu*. Indiciran je za liječenje idiopatske Parkinsonove bolesti kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija (s levodopom). Ističe se i njegovo moguće neuroprotektivno djelovanje.

Najčešće nuspojave monoterapije razagilinom su halucinacije, sindrom gripe, artralgija, depresija, dispepsija i padanje. Kada se lijek primjenjuje uz levodopu, nuspojave uključuju proljev, gubitak težine, halucinacije, svrbež, diskineziju, ortostatsku hipotenziju, slučajne ozljede, povraćanje, anoreksiju, mučnine, konstipaciju, suhoću usta i paresteziju.

Upotreba razagilina i inhibitora MAO mora se izbjegavati zbog povećanog rizika neselektivne inhibicije MAO, što može dovesti do hipertenzivne krize. Prijavljene su ozbiljne, ponekad i fatalne reakcije, kod istovremene primjene razagilina i neselektivnih inhibitora MAO i selektivnih inhibitora MAO-B. Isto tako, ne preporuča se istovremena primjena razagilina i selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina, tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva.



Slika 10. Razagilin

Zabilježeni su slučajevi kratkih epizoda psihoze ili bizarnog ponašanja kod istovremene primjene inhibitora MAO i dekstrometorfana, zbog čega se ne preporuča primjena razagilina uz dekstrometorfan. Tijekom istovremene primjene neselektivnih inhibitora MAO i simpatomimetika može doći do ozbiljnih hipertenzivnih reakcija.

Budući da je CYP1A2 glavni izoenzim uključen u biotransformaciju razagilina, inhibitori CYP1A2 mogu dovesti do dvostrukog povišenja koncentracije lijeka u plazmi i do povećanja incidencije nuspojava (13).

Antikolinergici

Tijekom više od jednog stoljeća, sve do otkrića levodope, antagonisti muskarinskih receptora acetilkolina bili su temelj liječenja Parkinsonove bolesti. Muskarinski receptori pokazuju eksitacijski učinak, suprotan učinku dopamina na neurone u području *striatuma*, a također iskazuju i presinaptički inhibicijski učinak na dopaminergične živčane završetke. Supresija tih učinaka djelomično nadoknađuje manjak dopamina. Antagonisti acetilkolina snažnije ublažavaju tremor nego rigidnost ili hipokineziju (učinci koji više onesposobljuju). Nuspojave koje izazivaju su suhoća usta, poremećaj vida, tahikardija te smetenost kod starijih ljudi. Uglavnom se rabe za liječenje Parkinsonove bolesti u bolesnika koji uzimaju antipsihotike (1).

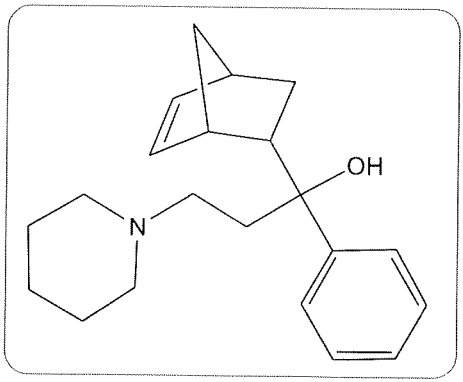
Iako na tržištu postoji niz antikolinergika za liječenje Parkinsonove bolesti, izbor se svodi na njih nekoliko: biperiden, benzeksol i orfenadrin (2).

Biperiden

Biperiden je inhibitor muskarinskih receptora s većim afinitetom za M1 receptore. Uspostavlja ponovnu ravnotežu funkcije cerebralnih dopaminergičkih i kolinergičkih neurona, koji su oštećeni u Parkinsonovoj bolesti. Rabi se za suzbijanje rigidnosti mišića i tremora, te za liječenje ekstrapiramidalnih poremećaja uzrokovanih antipsihoticima (smetnje gutanja, kretnji jezikom i pogleda u stranu), onih koji zahvaćaju cijelo tijelo (generalizirani), odnosno onih koji zahvaćaju samo pojedine dijelove (segmentalni), kao što su distonije, osobite smetnje kretnji u području glave (sindrom Meige), grč očnih kapaka (blefarospazam) i grč vratnih mišića (spastički tortikolis).

Liječenje biperidenom se u načelu započinje postupno. Nuspojave se osobito javljaju na početku liječenja ili pri prebrzom povećanju doze, a uključuju umor, vrtoglavicu i

slabost, a kod viših doza nemir, uzbuđenost, strah, zbunjenost i delirij. Periferne nuspojave su suhoća u ustima, smetnje vida (akomodacije), smanjenje izlučivanja znoja, opstipacija, želučane tegobe i povećanje ili smanjenje srčane frekvencije (vrlo rijetko). Katkada može doći do smetnji pražnjenja mokraćnoga mjehura, posebice u bolesnika s povećanjem prostate. U tom slučaju treba smanjiti dozu lijeka. Rijetko dolazi do prestanka mokrenja (retencije urina). Ta se nuspojava može ukloniti karbakolom.

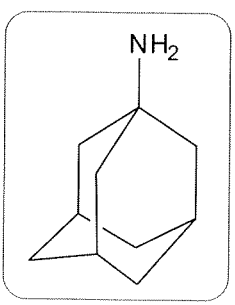


Slika 11. Biperiden

Biperiden se ne smije primijeniti u bolesnika s neliječenim povišenim očnim tlakom (glaukom uskoga kuta), u bolesnika s mehaničkim suženjem u probavnom sustavu (stenozom) te kod megakolona. S oprezom se primjenjuje u bolesnika s adenomom prostate i tahikardijom. Istovremena primjena s antihistaminicima, psihofarmacima i spazmoliticima može dovesti do pojačanja centralnih i perifernih nuspojava. Istovremena uporaba s levodopom može dovesti do pojačanja motoričkih poremećaja (diskinezija). Antikolinergici mogu pojačati nuspojave petidina na SŽS i učinak alkohola. Biperiden smanjuje sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima, osobito ako se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima s učinkom na SŽS.

Derivati adamantana

Jedini predstavnik te skupine lijekova je amantadin (slika 12). Njegov učinak na Parkinsonovu bolest otkriven je pri kliničkom ispitivanju amantadina kao virustatika. Amantadin povećava količinu dopamina koji se oslobađa na dopaminergičkim završecima i inhibira reapsorpciju oslobođenog dopamina u presinaptički neuron. Amantadin je relativno slabi antiparkinsonik i ima niz nuspojava, osobito na SŽS-u (npr. uzrokuje smetenost i uzrujanost). Njegov učinak se tijekom liječenja gubi, najčešće nakon tri mjeseca do godine dana. Pogodan je za bolesnike koji ne podnose druge antiparkinsonike ili za one koji imaju blaže simptome Parkinsonove bolesti. Danas je njegova primjena potisnuta u drugi plan (2).



Slika 12. Amantadin

Sažetak

Parkinsonova je bolest degerativna bolest bazalnih ganglija koja uzrokuje tremor u mirovanju, rigidnost mišića i hipokineziju, a često je praćena demencijom i općom neurodegeneracijom. Parkinsonova je bolest najčešće idiopatska, ali može se pojaviti i nakon moždanog udara, virusne infekcije te može biti izazvana lijekovima ili neurotoksinima.

Genetički čimbenici također mogu biti uključeni u nastanak te bolesti. Terapija bolesti je simptomatska: niti jedan od dostupnih lijekova ne liječi, odnosno ne sprječava neurodegeneraciju koja se nalazi u podlozi zbivanja. Lijekovi koji se primjenjuju nadoknađuju nedostatak dopamina u bazalnim ganglijima ili inhibiraju muskarinske receptore za acetilkolin. Najučinkovitiji lijek je levodopa, prekursor dopamina, koja se primjenjuje zajedno s inhibitorom periferne dekarboksilaze (npr. s karbidopom ili benzerazidom), a ponekad i s inhibitorom katehol-O-metiltransferaze (COMT inhibitori, npr. entakapon) koji usporavaju metabolizam levodope. Levodopa je na početku liječenja učinkovita u većine bolesnika, ali često gubi na učinkovitosti nakon dvije do pet godina. Glavni nepoželjni učinci levodope su nevoljni pokreti, koji se pojavljuju u većine bolesnika, te fenomen prekidača (*on-off* efekt). Ostali lijekovi koji se primjenjuju u terapiji Parkinsonove bolesti su agonisti dopamina (bromokriptin, ropinirol, pramipeksol, lisurid, pergolid, apomorfin), inhibitori monoaminooksidaze tipa B (selegilin, razagilin), antikolinergici (benzatropin, biperiden, benzheksol, orfenadrin, prociklidin) i amantadin. Neurotransplatacija bi mogla biti učinkovita, ali je još uvijek u eksperimentalnoj fazi kao i genska terapija. Različite tvari s antioksidativnim i antiapoptotičkim djelovanjem (npr. koenzim Q10, glutation, kreatin, protuupalni lijekovi) koje bi usporile napredovanje bolesti su u fazama istraživanja kao mogući neuroprotektivni lijekovi.

Drugs in therapy of Parkinson's disease

by H. Vuić, B. Zorc, Z. Rajić

Abstract

Parkinson disease is a degenerative disorder of the basal ganglia which is manifested by a tremor, muscles rigidity and bradykinesia. It is often accompanied by dementia and general neurodegeneration. Parkinson disease is mostly idiopatic, but the disease can also break out after a stroke, some viral infections or as a side effect of some drugs or neurotoxins. Idiopatic cases of Parkinson disease are believed to be due to a combination of genetic and enviromental factors. The drugs that are availabe at the present time do not stop or slow down the neurodegeneration which is the underlying pathological process in this disease. Since there is no effective neuroprotective therapy, the treatment is symptomatic. The drugs in use increase the level of dopamin in the basal ganglia or inhibit the muscarinic receptors. The most effective drug is levodopa, a dopamine precursor that crosses the blood-brain barrier. In the standard clinical practice levodopa is co-administered with peripheral DOPA decarboxylase inhibitors, such as carbidopa and benserazide, and sometimes with catechol-O-methyl transferase inhibitors (COMT inhibitors, *e.g.* entacapone). In most patients levodopa provides a good symptomatic control at the beginning of the treatment, but the effects usually decrease after two years. The major side effects of levodopa are dyskinesia (levodopa-induced dyskinesia) and the on-off effect. The other drugs in use in the treatment of Parkinson disease are dopamin agonists (bromocriptine, ropinirole, pramipexole, lisuride, pergolide, apomorphine), monoamino oxidase inhibitors type B (selegiline, rasagiline), anticholinergic agents (benzatropine, biperiden,

benzhexol, orphenadrine, procyclidine) and amantadine. Neurotransplantation could be efficient, but it is still in the experimental phase.

Literatura – References

1. *H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore,* Farmakologija. J. Geber, ur. prvog hrvatskog izdanja, Golden marketing – Tehnička knjiga, Zagreb 2006, 497–501.
2. *R. Walker, C. Edwards,* Klinička farmacija i terapija. V. Božikov, V. Bačić-Vrca, ur. hrvatskog izdanja, Školska knjiga, Zagreb 2004, 453–62.
3. Parkinsonova bolest, htpp://www.cybermed.hr, pristupljeno 14.09.2009.
4. *D. R. Laurence, P. N. Bennett,* Klinička farmakologija, Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb 1982, 464–470.
5. *L. Bencarić,* Registar lijekova u RH, 52. izdanje, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb, 2009.
6. htpp://www.tegobe.com/vademecumi/lek/nakom.htm, pristupljeno 14.09.2009.
7. http://www.duodopa.co.uk/pages/advancedparkinsonsdisease.asp, pristupljeno 15.1.2010.
8. htpp://www.tegobe.com/vademecumi/roche/madopar.htm, pristupljeno 15.09.2009.
9. http://www.drugs.com/pdr/stalevo.html, pristupljeno 15.09.2009.
10. htpp://www.tegobe.com/.../bromergon.htm, pristupljeno 16.09.2009.
11. http://www.belupo.hr, pristupljeno 15.09.2009.
12. http://www.rxlist.com/mirapex-drug.htm, pristupljeno 20.11.2009.
13. http://www.rxlist.com/azilect-drug.htm, pristupljeno 20.11.2009.
14. htpp://www.zzozzh.com/akineton.htm, pristupljeno 16.09.2009.

Primljeno: 23. studenoga 2009.